EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Henri DELAUNAY



BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1930

I

TITRES SCIENTIFIQUES

GRADES UNIVERSITAIRES

1900. — Bachelier de l'Enseignement secondaire classique.

1902. — Diplôme de Chimiste de la Faculté des sciences de l'Université de Bordeaux.

1904. — Licencié ès sciences (Certificats d'études supérieures de chimie générale, de chimie appliquée et de chimie physiologique).

1910. — Docteur en médecine.

1911. — Diplôme de Médecin colonial de l'Université de Bordeaux.

1927. — Docteur ès sciences naturelles (Diplôme d'Etat de la Faculté des sciences de Paris; mention : *Très honorable*).

FONCTIONS UNIVERSITAIRES

1905. — Préparateur adjoint du Laboratoire de physiologie.

1907. — Préparateur de la Station biologique d'Arcachon (Université de Bordeaux et Société scientifique d'Arcachon).

1911. — Chargé des fonctions d'agrégé de physiologie et préparateur titulaire du Laboratoire de physiologie.

1913 — Agrégé des Facultés de médecine (Section physiologie). Reçu au Concours de mai (concours annulé) et au Concours de novembre.

1919. — Chef de Laboratoire (hygiène), délégué dans les fonctions de chef des travaux.

1922. — Chargé des fonctions de maître de conférences de chimie physiologique à la Faculté des sciences (1922-1923 et 1923-1924).

1924. — Agrégé maintenu en fonctions jusqu'à l'âge de la retraite.

1927. — Professeur sans chaire.

PRIX — DISTINCTIONS HONORIFIQUES

1910. — Prix de thèses (médaille d'or).

1912. — Prix Gintrac (prix triennal de thèses).

— Prix Godard.

1913. — Officier d'Académie.

1922. — Officier de l'Instruction publique.

PRESENTATIONS

1919. — Présenté à la Chaire de physiologie de la Faculté de médecine de Strasbourg, par la Commission consultative de l'Instruction publique.

1921. — Présenté en seconde ligne à la Chaire de physiologie de la Faculté de médecine d'Alger.

SOCIETES SAVANTES

1912. — Membre de la Réunion biologique de Bordeaux.

1914. — Membre de la Société de Chimie biologique de Paris.

— Membre de la Société scientifique d'Arcachon.

1919. — Membre correspondant national de la Société de Biologie de Paris.

1921. — Membre de l'Association française pour l'avancement des sciences.

1923. — Membre de la Société des Sciences physiques et naturelles de Bordeaux.

1927. — Membre de l'Association des Physiologistes (Paris).

1930. — Vice-Président de la Réunion biologique de Bordeaux.

COLLABORATION AUX PERIODIQUES

1911. — *Biologie médicale* (Paris).

1913. — *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux* (Membre du Comité de rédaction).

1925. — *Annales de Physiologie et de Physico-chimie biologique.*

1926. — *Année biologique* (Analyse de travaux).

SERVICES MILITAIRES

1902-1903. — Incorporé au 144e régiment d'infanterie et détaché au peloton des élèves officiers à Saintes.

1910. — Médecin aide-major de 2e classe.

1914. — Médecin aide-major de 1re classe.

1916. — Médecin-major de 2e classe.

1926. — Médecin commandant.

SERVICES AUX ARMEES

1914-1916. — Médecin aide-major de l'ambulance 10/18, qui a été affectée à la 34e division d'infanterie. Opérations intensives de Lorraine (Rozelieures, septembre 1914), de Champagne (Suippes, 1914-1915), d'Artois (Arras, 1915); bataille de Verdun (Récicourt, 1916).

Blessé à Arras le 16 octobre 1915.

1917. — Médecin chef de l'Hôpital de Baye (Vitry-le-François). Médecin chef de l'Ambulance 12/1. Chargé d'enseignement (physiologie clinique) au Centre scientifique et chirurgical de la Ve armée (H. O. E. de Bouleuse).

1918. — Médecin chef de l'Ambulance 239 et Médecin chef du Centre hospitalier de Montmirail (groupe d'ambulances de la Ve armée (mai-septembre). Médecin chef d'ambulance Z, spécialisée pour le traitement des gazés (septembre-novembre).

CITATIONS

1915 (13 Octobre). — Ordre du Corps d'armée, 17e, n° 120 (Croix de guerre avec étoile d'argent).

« Depuis le début de la guerre, cet officier a fait preuve d'un dévonement inlassable et d'un haut sentiment du devoir militaire et professionnel, en particulier lors des combats de septembre 1914, autour de Gerbevilliers, et en Artois, lors des attaques du 9 mai, du 16 juin et du 25 septembre 1915. Pendant les quatre mois que l'ambulance a fonctionné à Arras, a montré un mépris complet du danger sous les bombardements presque incessants auxquels la ville a été soumise. »

1918 (23 Septembre). — Ordre du Service de Santé de la Ve armée, n° 128 (Croix de guerre avec étoile de bronze).

« Médecin chef du Centre hospitalier de Montmirail, violemment bombardé du 15 au 18 juillet 1918, et où affluaient de nombreux blessés, a su, par son attitude calme et énergique, maintenir l'ordre et assurer le bon fonctionnement du service dans des circonstances assez critiques. »

1920 (16 Juin). — Chevalier de la Légion d'honneur.

II

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

INDEX CHRONOLOGIQUE

1910

1. **Contribution à l'étude du rôle des acides aminés dans l'organisme animal** (*Thèse de doctorat en médecine*, Bordeaux, 27 juillet, n° 70. Imprimerie Moderne A. Destout).

2. **Dosage dans les tissus animaux de l'azote sous diverses formes** (*C. R. Soc. biol.*, t. LXIX, p. 592).

3. **Présence constante, en quantité variable, d'amino-acides dans les tissus animaux** (*C. R. Soc. biol.*, t. LXIX, p. 594).

1911

4. **Les acides aminés, leur rôle dans l'organisme** (Revue. *Biologie médicale*, t. VIII, p. 45-75).

5. **L'élimination urinaire de l'azote** (Revue. *Biologie médicale*, t. VIII, p. 363-384).

1912

6. **Recherches sur les échanges azotés des Invertébrés.** (Mémoire ayant obtenu le Prix Godard, publié dans les *Arch. internat. de Physiol.*, t. XIII, fasc. II, 1913, p. 126-165).

7. **Sur l'azote restant du sang et du liquide cavitaire de quelques Invertébrés. Ses rapports avec l'azote protéique** (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIII, p. 492).

1913

8. **Sur la répartition de l'azote restant du sang et du liquide cavitaire de quelques Invertébrés** (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, p. 151).

9. **Sur quelques faits particuliers à la répartition de l'azote dans le liquide cavitaire des Vers** ***(Aphrodite aculeata, Sipunculus nudus)*** (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, p. 154).

10. **Sur le dosage de l'azote restant dans le sang des Vertébrés** (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, p. 639).

11. **Sur l'azote restant du plasma de quelques Vertébrés** (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, p. 641).

12. **Sur l'azote restant du sang avant et pendant l'absorption intestinale de l'azote alimentaire** (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, p. 767).

13. **Sur l'azote restant du sang avant et pendant l'absorption d'un mélange d'acides aminés introduits dans l'intestin** (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, p. 769).

14. **Sur le rôle du foie dans les échanges azotés** (*Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, 13 avril, n° 15, p. 171).

1917

15. **La courbe oscillométrique. Son étude analytique** (*Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, 28 octobre, t. XXXVIII, 157-159).

1918

16. **L'acidose** (*Revue générale de clinique et de thérapeutique*, Paris, t. XXXII, p. 28).

17. **Le sérum de Locke gommé, en injection intraveineuse, dans le traitement de l'hypotension des hémorragies graves et du shock. Bases physiologiques et expérimentales; résultats cliniques** (*Lyon chirurgical*, t. XV, p. 211-229).

18. **Du mécanisme des troubles circulatoires dans le choc. Essai physiopathologique** (*Lyon chirurgical*, t. XV, p. 293-326).

19. **Courbe oscillométrique et détermination de la pression artérielle maxima** (*Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, n° 22, 24 novembre).

1919

20. La zone auscultatoire des oscillations croissantes; étude physio-pathologique de sa surface et de son rapport (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, p. 470).

21. Le graphique oscillométrique Poignet-Bras; rapports normaux et pathologiques des deux courbes (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, p. 623).

22. Recherches physio-pathologiques sur la circulation. Etude de la zone des oscillations croissantes perceptibles à l'auscultation (*Journal de médecine de Bordeaux*, 25 juillet, n° 14, p. 282-291).

23. L'anachrotisme des oscillations supra-maximales (*Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, n° 20, 24 août).

1920

24. L'exploration oscillométrique de la circulation. Le graphique oscillo-auscultatoire Poignet-Bras (*La Médecine*, n° 12, septembre).

25. Quelques données cliniques de l'oscillométrie (*La Vie médicale*, 1re année, n° 14, 26 novembre, p. 423).

1921

26. De la répartition de l'azote non protéique dans l'organisme (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXV, p. 360).

27. La caisse régionale des recherches scientifiques (*La Revue méridionale*, 15 août).

1922

28. L'évolution physico-chimique de la médecine (*Annuaire de l'Union amicale des anciens élèves de l'Ecole de chimie de Bordeaux*, p. 13-19).

29. L'augmentation de l'activité auto-protéolytique et amino-acidogène du foie pendant le jeûne; ses rapports avec l'origine endogène des amino-acides du sang (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVII, p. 1091).

1923

30. Sur l'activité protéolytique et amino-acidogène de la rate, en collaboration avec H. Sérégé (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVIII, p. 707).

31. Sur l'arrêt des albumoses et des peptones par le foie, en collaboration avec J. Desqueyroux (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVIII, p. 710).

32. **Pasteur** (Conférence publique faite à la Faculté des sciences le 25 mai) (*Annuaire de l'Union amicale des Anciens élèves de l'Ecole de chimie de Bordeaux*, 1923-1924).

1924

33. **La valeur alimentaire des vins** (*Bull. de la Société d'agriculture de la Gironde*).

34. **Hygiène des ouvriers du vin** (*Communication au Congrès d'hygiène britannique*, Bordeaux, 5 juin et au IVe Congrès de chimie industrielle, septembre 1925) (*Journal de médecine de Bordeaux*, n° 14, 25 juillet; *Chimie et Industrie*, n° spécial, septembre 1925).

35. **Recherches biochimiques sur l'excrétion azotée des Invertébrés** (1re partie : Introduction. Aperçu historique; Technique) (*Bull. Station biol. Arcachon*, t. XXI, p. 41-84).

1925

36. **Sur l'excrétion azotée de la Seiche *(Sepia officinalis)*** (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 128).

37. **Sur l'excrétion azotée des Gastéropodes pulmonés** (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 626).

38. **Le Vomissement** (Revue. *Biologie médicale*, t. XV, p. 253-289).

39. **Les applications biologiques et physio-pathologiques du symbole pH** (Conférence faite à la Faculté de médecine sous les auspices de la Société de Biologie, le 30 juin, publiée dans le *Journal de médecine de Bordeaux*, n° 17, 10 septembre, p. 723-731; traduite en portugais in *Revista Medico-Cirurgica do Brasil*, t. XXXIII, n° 11, nov. 1925, p. 581-607).

40. **Le symbole pH** (*Clinique et Laboratoire*, 20 décembre).

1926

41. **Sur l'excrétion azotée des Astéries *(Asterias rubens L.)*** (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIV, p. 1289).

42. **Recherches biochimiques sur l'excrétion azotée des Invertébrés *(Echinodermes)*** (*Bull. Station biol. Arcachon*, t. XXIII, 1er fasc., p. 61-84).

43. **Sur l'excrétion azotée des Vers. La surcharge en urée des hématies du Siponcle *(Spunculus nudus)*** (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCV, p. 1357).

44. **Hypothermie et algidité** (Revue. *Biologie médicale*, t. XVI, n° 5, p. 193-236).

1927

45. **Remarques au sujet de quelques nouveaux projets de réforme de l'enseignement médical** (*Paris médical*, n° 6, 5 février).

46. **Hémorragies** (*Traité de Physiologie normale et pathologique* publié sous la direction du professeur G.-H. Roger, t. VII, p. 167-203. Masson et Cie).

47. **Recherches biochimiques sur l'excrétion azotée des Invertébrés** (Thèse doctorat ès sciences naturelles, 196 p., Paris, 16 décembre. Imprimeries Siraudeau, Angers-Bordeaux; et *Bull. Station biol. Arcachon*, t. XXIV, p. 95-214).

1928

48. **L'Ammoniaque** (Revue. *Biologie médicale*, t. XVIII, nos 9 et 10, p. 408-429 et 441-472; et *Biologja Lekarska*, t. VIII, nos 1 et 2, 1929, Warszawa).

1929

49. **Sur l'excrétion azotée des Poissons** (*C. R. Soc. Biol*, t. CI, p 371).

50. **Sur la transfusion de globules rouges hétérogènes après les hémorragies graves**, en collaboration avec A. Orly (*C. R. Soc. Biol.*, t. CI, p. 373).

1930

(Travaux a l'impression.)

51. **Physiologie chimique du sang; la réserve alcaline** (Revue. *Biologie médicale*).

52. **Sémiologie chimique du sang; la réserve alcaline** (Revue. *Biologie médicale*).

53. **A la recherche d'un liquide physiologique pour le traitement des hémorragies graves** (Volume jubilaire Gley et Heymans. *Archives de Pharmacodynamie et de thérapie*, Gand).

54. **L'excrétion azotée des Invertébrés** (*Biological Reviews*, Cambridge).

INTRODUCTION

Les travaux dont je vais faire l'exposé relèvent, pour la plupart, d'un domaine à la fois chimique et physiologique. Ils sont la conséquence, d'une part, d'une éducation chimique acquise à l'Ecole de chimie de la Faculté des sciences de Bordeaux, sous la direction des Professeurs Gayon et Dubourg, et complétée, à la Faculté de médecine, par les savantes leçons de M. le Professeur Denigès; d'autre part, d'une éducation physiologique, théorique et pratique, que je dois à mes excellents maîtres, le regretté Professeur Jolyet et M. le Professeur V. Pachon.

En février 1905, il y a donc vingt-cinq ans, je suis entré au Laboratoire de physiologie comme préparateur adjoint. Depuis lors, j'ai consacré toute mon activité à l'enseignement et à la recherche scientifique, sans interruption autre que celle causée par la guerre, pendant laquelle j'ai fait œuvre de médecin.

Préparateur de la Station biologique d'Arcachon de 1907 à 1913, j'ai eu l'occasion de compléter ma formation biologique sous la direction du Professeur Jolyet, qui m'a appris à travailler sur les êtres inférieurs. Je me suis alors rendu compte que ce domaine était peu exploré et que le Professeur Lacaze-Duthiers voyait juste, lorsqu'il écrivait, en 1891 (*Arch. Zool. expérim. et générale*, t. XI, p. 275) : « Les études de physiologie comparée chez les Invertébrés sont trop délaissées, elles fourniraient cependant des sujets du plus haut intérêt. »

En 1919, M. le Professeur Auché a bien voulu me confier les fonctions de chef de laboratoire, et l'organisation des démonstrations pratiques d'hygiène. Je le remercie d'avoir pu, grâce à sa bienveillance, poursuivre l'étude des problèmes qui avaient retenu mon attention et faire travailler quelques élèves.

Les idées directrices qui ont présidé à mes travaux originaux sont les suivantes :

1° Orienter, de préférence, mes recherches dans une même direction, afin de faire œuvre plus utile;

2° Utiliser le plus possible les données de la Biologie comparée pour tous les problèmes qui intéressent le fonds vital;

3° Accumuler les données analytiques à l'aide de techniques précises avant de tenter une explication.

Aussi bien, les questions qui m'ont préoccupé sont-elles peu nombreuses, mais je suis de ceux qui pensent qu'actuellement, étant données les difficultés techniques croissantes de la recherche, il faut savoir restreindre son champ d'action pour tracer un sillon plus profond que celui de nos devanciers.

L'enseignement a pris une bonne part de mon activité. Je me suis efforcé de le faire simple, utile, original, et capable, le cas échéant, d'attirer vers le laboratoire quelques esprits curieux.

A la Faculté de médecine, j'ai, tous les ans, depuis 1912, été chargé de quarante conférences sur les fonctions de nutrition. Au début de l'année 1922, le Conseil de la Faculté des sciences m'a délégué dans les fonctions de maître de conférences, en vue d'assurer l'enseignement du Certificat d'études supérieures de chimie physiologique, enseignement brusquement interrompu par le décès du Professeur Dubourg. J'ai eu ainsi l'occasion, pendant deux années, d'enseigner la chimie physiologique générale (30 conférences) et la chimie physiologique appliquée à l'étude des fermentations (30 conférences).

Le nombre des publications scientifiques en Chimie biologique et en Physiologie est actuellement si considérable que l'effort que doit fournir le professeur pour se tenir au courant augmente de jour en jour. Il est bon que de temps à autre la mise au point d'une question vienne jeter un peu d'ordre et de lumière sur l'amas précieux, mais encore confus, des recherches récentes. Dans cette direction, qui relie en quelque sorte l'enseignement et la recherche, j'ai essayé de faire œuvre utile en collaborant à la Biologie médicale.

Les recherches auxquelles je me suis livré ont été orientées dans quatre directions, qui sont :

1° Chimie analytique;
2° Biochimie et Physiologie chimique;
3° Hygiène;
4° Physiologie normale et pathologique.

Voici un rapide aperçu de mes recherches et des résultats que j'ai obtenus :

I. — CHIMIE ANALYTIQUE

L'importance capitale de la technique dans les recherches expérimentales n'est plus aujourd'hui à démontrer; aussi me suis-je efforcé d'établir pour mes études des méthodes analytiques précises, en particulier pour le dosage de divers corps azotés non protéiques. L'étude de ces techniques fait l'objet du titre Ier. Mon Maître, le Professeur G. Denigès, dont on connaît la grande autorité pour toutes les questions de chimie, a bien voulu faire

connaître mes techniques dans la nouvelle édition de son *Traité de chimie analytique*, qui va paraître incessamment, en collaboration avec MM. les Professeurs Chelle et Labat.

II. — BIOCHIMIE ET PHYSIOLOGIE CHIMIQUE

J'ai étudié les échanges azotés dans la série animale. Je me suis attaché plus particulièrement à cette question en raison du fait que, peu étudiée en France, elle était encore pleine d'obscurité lorsque je l'ai abordée en 1910.

Mes travaux ont contribué, dans une large mesure, à déterminer les transformations des protides au niveau des tissus, à saisir dans le sang les matériaux azotés nécessaires à la réparation et à l'édification du protoplasma, à fixer les diverses étapes que subissent progressivement dans l'organisme, en particulier dans le foie, les albumines alimentaires décomposées dans l'intestin.

Ces recherches, déjà avancées en 1914, ont été reprises après la guerre; elles constituent la première partie, et peut-être aussi la partie la plus importante, de mon œuvre scientifique.

Certains des résultats obtenus sont aujourd'hui classiques, en particulier la présence d'acides aminés dans les tissus et dans le sang, l'absorption intestinale des acides aminés, leur passage par le sang de la veine porte au cours de la digestion, la fonction amino-acidolytique du foie.

Mes recherches ayant été faites comparativement chez les Vertébrés et chez les Invertébrés, j'ai pu en tirer des conclusions très générales.

Le foie des Vertébrés et l'hépato-pancréas des Invertébrés jouent dans les échanges azotés un rôle fondamental de régulation analogue à celui qu'ils exercent dans les échanges hydrocarbonés. La fonction hépatique de mise en réserve des matériaux azotés de la digestion, sous forme d'albumine de réserve, difficile à mettre en évidence chez les Vertébrés, apparaît nettement chez les Invertébrés.

La fonction hépatique de fixation et de dégradation des acides aminés est générale pour toute la série animale. Par contre, le foie n'exerce aucune action sur les peptones. Chez les Vertébrés, la rate, accouplée au foie, fonctionne comme un centre d'amino-acidogénèse et de protéolyse.

L'étude de la répartition des corps azotés non protéiques dans le sang des Vertébrés et dans le liquide cavitaire des Invertébrés m'a permis de montrer que l'acide aminé représente l'élément azoté fonctionnel, comme le glucose est l'élément fonctionnel des glucides.

Au cours de mes investigations, j'avais eu l'occasion de remarquer l'extrême confusion de nos connaissances sur l'excrétion azotée des êtres inférieurs. J'ai poursuivi l'étude de cette question difficile, de 1923 à 1927, avec

l'espoir de découvrir quelque loi biologique d'adaptation; j'ai eu la satisfaction de voir cet espoir réalisé, ayant pu démontrer, après de nombreuses recherches, que les Invertébrés se séparent en deux groupes, suivant les conditions de leur vie.

Les Invertébrés aquatiques excrètent beaucoup d'ammoniaque et peu d'urée, alors que les Invertébrés terrestres excrètent peu d'ammoniaque, beaucoup d'urée ou d'acide urique. La transformation de l'ammoniaque, corps très soluble, en acide urique, corps très peu soluble, est un processus général d'adaptation biochimique aux conditions de la vie terrestre. Le manque d'eau de circulation conditionne ce processus. Ces recherches, qui ont fait l'objet de ma thèse de doctorat ès sciences, ont retenu l'attention des biologistes, en particulier de M. le Professeur Munro Fox (de Birmingham), qui m'a demandé d'écrire, pour les « Biological Reviews » (de Cambridge), une revue sur l'excrétion azotée des Invertébrés.

Je poursuis actuellement mes recherches sur l'excrétion azotée des Vertébrés inférieurs. Dans une récente note, j'ai montré que les Poissons téléostéens excrètent beaucoup d'ammoniaque, comme les Invertébrés aquatiques.

III. — HYGIENE

J'ai été chargé, en 1916-1917, du service des vaccinations antityphoïdiques de la 34e division d'infanterie avec M. V. de Lavergne, actuellement professeur agrégé à Nancy, et nous avons adressé au directeur du 17e Corps d'armée un rapport comprenant des observations sur les accidents de la vaccination.

En 1919, j'ai organisé, sous la direction de M. le Professeur Auché, les démonstrations pratiques d'hygiène pour les étudiants en médecine de 5e année. Ces démonstrations, au nombre de huit, ont été complétées par des visites.

Enfin, j'ai présenté, au Congrès d'hygiène britannique (1924), un rapport sur l'hygiène des ouvriers du vin, et contribué, par cette enquête, à montrer l'innocuité du vin, à condition qu'il soit de bonne qualité et absorbé à dose convenable.

IV. — PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

En m'adaptant aux circonstances, j'ai pu, pendant la guerre, poursuivre l'étude de certains problèmes dont on recherchait alors la solution avec une véritable anxiété.

Médecin de triage et d'évacuation, de 1914 à 1917, dans une ambulance divisionnaire, qui a fonctionné le plus souvent comme poste de secours,

j'ai eu l'occasion de soigner de nombreux blessés présentant le syndrome clinique connu sous le nom d'état de choc.

C'est à cette période que, tout d'abord, mon attention a été attirée sur un perfectionnement de technique relative à l'étude de la circulation chez l'Homme.

Les difficultés rencontrées pour mesurer la pression artérielle des blessés en état de choc, à l'aide de l'instrument pourtant si sensible du Professeur V. Pachon, m'ont amené à construire la *courbe oscillométrique*, à la même époque que le Professeur Billard.

Comme on sait, la courbe a été très utilisée en clinique et a rendu de grands services. Elle m'a permis, en particulier, de fixer la position de la maxima, quelquefois difficile à déterminer par la méthode habituelle d'exploration. L'étude comparée du graphique oscillométrique, pris comparativement au poignet et au bras, m'a donné des indications intéressantes sur les états de la circulation périphérique, de vaso-constriction et de vaso-dilatation.

Enfin, dans un but de recherches, j'ai eu, le premier, l'idée d'associer la méthode auscultatoire à la méthode oscillométrique et de construire le graphique oscillo-auscultatoire du bras. La surface de la zone des oscillations croissantes perceptibles à l'auscultation donne une mesure approchée du travail cardiaque, et la forme de cette zone, aplatie ou en clocher, renseigne sur les modalités de ce travail.

La question du choc traumatique a été, pendant la guerre, une des questions les plus douloureusement troublantes. Depuis longtemps, mon Maître, M. le Professeur V. Pachon, avait attiré l'attention sur l'importance fondamentale des troubles circulatoires, « sur la saignée des artères dans les veines », en particulier dans le choc *post partum* (thèse Montel, Paris, 1907-1908).

A cette théorie vasculaire s'opposait alors la théorie de l'inhibition des échanges chimiques.

On reconnaît actuellement le bien-fondé des idées du Professeur Pachon. L'état de choc est bien, avant toute chose, un état cardio-vasculaire de stase sanguine, mais la pathogénie des troubles circulatoires est encore discutée.

MM. les Professeurs Quénu et Delbet ont eu le mérite d'établir que certains états de choc ont pour cause première la « toxémie traumatique », c'est-à-dire un état d'intoxication par des substances encore mal connues, qui proviennent des tissus contus ou broyés et passent en circulation.

J'ai dégagé une autre voie d'accès, non moins importante, en pathologie de guerre : « l'algidité traumatique », et précisé l'importance des pertes de sang dans la pathogénie du choc.

On a beaucoup écrit sur le choc hémorragique. J'ai étudié expérimentalement la question, et, en me basant, d'une part, sur les résultats de mes recherches, et, d'autre part, sur les nombreux travaux déjà publiés,

j'ai été conduit à proposer une nouvelle classification des hémorragies, qui a été bien accueillie en clinique.

En prenant pour guide l'évolution de la pression artérielle, j'ai divisé les hémorragies en deux groupes : 1° les hémorragies compensées; 2° les hémorragies non compensées.

Cette classification m'a servi de base pour la rédaction de l'article « Hémorragies » qui m'a été demandé par M. le Professeur H. Roger, pour le *Traité de physiologie normale et pathologique*.

La connaissance du mécanisme physio-pathologique des accidents post-hémorragiques présente un grand intérêt, mais, pratiquement, la question en quelque sorte vitale est celle du remplacement du sang perdu.

En 1917, à la même époque que Bayliss, et indépendamment, en me basant d'ailleurs sur d'autres considérations que l'illustre physiologiste anglais, j'ai étudié les effets de l'addition au liquide de Ringer-Locke de gomme arabique dans la proportion de 3 p. 100, en vue de remédier à l'insuffisance des solutions salées, qui diffusent trop rapidement dans les espaces lacunaires. J'ai montré que le Locke gommé donne expérimentalement de bons résultats, qu'il rétablit bien la masse sanguine, relève la pression artérielle d'une manière durable, et non temporairement comme les solutions salées.

Quoique la recherche de liquides artificiels capables de remplacer le sang perdu ait perdu beaucoup de son intérêt pratique depuis le jour où la transfusion a été rendue facile par addition de citrate de sodium, je n'ai pas abandonné ce problème, qui garde tout son intérêt pour la détermination du coefficient d'utilité des constituants du sang. Dans certaines circonstances, d'ailleurs, la transfusion ne peut être faite, le plus souvent par suite de l'impossibilité de trouver à temps un donneur, dont le sang soit compatible avec celui du receveur. Des recherches expérimentales faites sur le Chien, en collaboration avec mon élève le Docteur Orly, sur la transfusion de globules rouges hétérogènes, après hémorragies graves, nous ont donné des résultats encourageants, en ce sens qu'ils laissent supposer qu'il serait peut-être possible d'améliorer les sérums minéraux par addition d'hémoglobine à dose convenable, l'hémoglobine provenant de préférence d'un animal de la même espèce.

Tel est le bilan de mon œuvre d'enseignement et de mon œuvre de laboratoire, fruit du travail régulier et soutenu auquel je me suis toujours astreint. En outre, dans la mesure des moyens dont j'ai pu disposer, et malgré les difficultés de plus en plus grandes des recherches expérimentales, je me suis efforcé de faire travailler les élèves de bonne volonté qui m'ont exprimé le désir d'apporter leur contribution à la Science.

Six thèses ont été inspirées et faites sous ma direction, parmi lesquelles trois ont été présentées pour une récompense qui leur a été accordée.

TITRE PREMIER

CHIMIE ANALYTIQUE

A. — DOSAGE DES CORPS AZOTES NON PROTEIQUES DU SANG

10. Sur le dosage de l'azote restant dans le sang des Vertébrés (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, 1913, p. 639).

La désalbumination du sang, du plasma ou du sérum a été faite à l'aide de l'acide métaphosphorique, réactif préconisé pour la désalbumination du lait par M. Denigès et utilisé pour le sang par M. Labat. Le filtrat obtenu est limpide, clair et ne contient pas de protides lorsqu'on opère avec une dilution convenable, dilution au moins égale au cinquième. Le filtrat neutralisé est concentré dans le vide, à 40 degrés, puis divisé en quatre parties égales. La première sert à des réactions qualitatives (recherches des peptones par le réactif de Tanret); la seconde au dosage de l'N non protéique total (Kjeldhal-Denigès); la troisième au dosage de l'N titrable à l'hypobromite et la quatrième au dosage de l'N formol. L'azote ammoniacal est dosé directement sur une autre prise de sang, par la méthode de Grafe. On obtient par différence les chiffres d'azote aminé : N formol total — N (NH^3) et d'azote uréique : N hypobromite — N (NH^3).

B. — RECHERCHE ET DOSAGE DES PEPTONES DANS LES LIQUIDES ORGANIQUES ET LES EXTRAITS D'ORGANES, A L'AIDE DU REACTIF DE TANRET.

30. Sur la répartition de l'azote non protéique dans l'organisme (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXV, p. 360).

31. Sur l'arrêt des albumoses et des peptones par le foie (*Ibid.*, t. LXXXVIII, p. 710).

La technique est basée sur l'intensité du louche colloïdal, qui se produit dans une solution de peptone lorsqu'elle est additionnée de réactif de Tanret, chauffée, puis refroidie. La solution étalon est une solution de

peptone Witte, contenant, pour 100 cc., 50 milligrammes de peptone et 1 gramme d'acide trichloracétique. Filtrer et conserver la solution par addition de chloroforme (5 cc.).

Dans une série de tubes à essai, on introduit des quantités croissantes de la solution de peptone (0 cc. 5; 1 cc.; 1 cc. 5; 2 cc.) et de l'eau distillée (q. s. pour 5 cc.). Ajouter V gouttes de réactif de Tanret, porter quelques minutes au bain-marie à 100 degrés et laisser refroidir. Pour déterminer approximativement la quantité de peptones contenue dans un liquide biologique ou dans un extrait d'organes, on procède à la désalbumination par l'acide trichloracétique ou l'acide métaphospborique. Le filtrat clair (5 cc.) est neutralisé par la soude, en présence de phtaléine, puis additionné de réactif de Tanret, chauffé et refroidi comme les tubes témoins. L'intensité du louche colloïdal obtenu est déterminée par comparaison.

Cette méthode a été utilisée avec de bons résultats par M. le Professeur Labat, pour le dosage des peptones dans le suc gastrique (*Bull. des travaux de la Soc. de pharmacie de Bordeaux*, 1924) et par MM. les Professeurs agrégés Piéchaud et Aubertin, pour l'étude de l'albuminosurie (*Annales de médecine*, mai 1924).

C. — MICRODOSAGE AU FORMOL DES CORPS AZOTES NON PROTEIQUES CONTENUS DANS LES LIQUIDES ORGANIQUES ET LES EXTRAITS D'ORGANES

35. Recherches biochimiques sur l'excrétion azotée des Invertébrés (*Bull. Station biol. Arcachon*, t. XXI, 1924).

Cette technique présente l'avantage d'effectuer le dosage des principaux corps que l'on rencontre en chimie biologique (ammoniaque et urée, acides aminés et peptides, corps puriques) à l'aide d'une même liqueur titrée, solution d'hydroxyde de baryum N/46,66, dont 1 cc. correspond exactement à 0 mg. 3 d'azote. Elle permet l'étude de la répartition de l'azote non protéique dans les liquides organiques (urine, sang total, plasma ou sérum, liquide céphalo-rachidien) et dans les extraits d'organes, qui ont été au préalable désalbuminés à l'aide de l'acide trichloracétique ou de l'acide métaphosphorique.

Solutions nécessaires :

1° *Solution de chlorure d'ammonium*, dont 1 cc. contient 0 mg. 3 d'azote. Dissoudre par litre 1 g. 135 de chlorure d'ammonium pur et sec dans ClH N/10. On peut aussi partir d'une solution d'oxalate pur d'ammonium

obtenue en dissolvant 1 g. 522 de ce sel dans 100 cc. d'eau distillée. Dans un ballon Kjeldhal de 200 cc. on introduit 10 cc. de la solution, 15 cc. d'eau distillée, et 1 cc. de solution d'hydroxyde de Na pur (D = 1,33). On distille et on recueille tout l'ammoniac dans 10 cc. de ClH (N) contenus dans un bécher de 100 cc. forme haute. La distillation terminée, verser le liquide dans une fiole jaugée de 100 cc., laver et compléter jusqu'à trait de jauge avec de l'eau distillée.

2° *Solution barytique de formol.* — Dans un litre de la solution commerciale de formol, on verse 10 cc. de solution de phtaléine du phénol, du chlorure de baryum pulvérisé et de la baryte en poudre, en quantité suffisante pour obtenir la teinte rouge. Agiter et laisser reposer vingt-quatre heures. Il se forme un précipité dont on se débarrasse par décantation. Grâce à cette purification, on évite, au moment du dosage, la formation d'un trouble très gênant.

3° *Liqueur barytique saturée*, contenue dans un flacon compte-gouttes Auché.

4° *Acide chlorhydrique N et N/20* dans des flacons compte-gouttes

5° *Solution d'hydroxyde de baryum* (N/46,66). — Cette solution est préparée à partir de la liqueur barytique saturée qui est diluée convenablement avec de l'eau distillée bouillie. La vérification du titre se fait de la façon suivante. La solution à titrer est versée dans un micro-burette de 5 cc., dont chaque centimètre cube est divisé en 20 parties. Dans un vase à précipité (forme haute) de 60 cc. environ, on introduit 5 cc. de la solution acide titrée de $ClNH^4$. Celle-ci est alcalinisée faiblement en présence de phénolphtaléine (V gouttes de la solution alcoolique à 1 p. 100) par petites affusions de la liqueur barytique saturée. On revient ensuite, juste à la décoloration par addition de quelques gouttes de ClH N/20, puis à une légère teinte rose, facile à saisir sur fond blanc, à la lumière du jour ou d'un bec Auer, en versant goutte à goutte de la solution barytique contenue dans la burette.

On neutralise, d'autre part, exactement et de la même manière, 10 à 20 cc. de la solution purifiée de formol.

Dans la solution exactement neutralisée de chlorure d'ammonium, on verse en excès (5 à 10 cc.) la solution neutre de formol et l'on pratique un simple titrage acidimétrique à la phtaléine. La solution d'hydroxyde de baryum correspond exactement, volume à volume, à la solution titrée de $ClNH^4$, lorsque son titre est bien N/46,66.

Dosage de l'azote non protéique total. — L'azote des divers corps contenus dans les filtrats désalbuminés est transformé en ammoniaque par la méthode de Kjeldhal et est ensuite titré au formol par la liqueur barytique après distillation. Pour la première opération, on verse dans un ballon Kjeldhal (Pyrex) de 200 cc. le liquide à étudier, en quantité variable suivant sa richesse en azote.

On versera par exemple 2 cc. d'urine humaine, diluée au 1/10°, 5 cc. du filtrat trichloracétique de sérum sanguin au 1/2.

En règle générale, il ne faut pas que la teneur en azote de la prise d'essai dépasse 3 milligrammes, correspondant à 10 cc. de la solution barytique titrée. On verse ensuite dans le Kjeldhal 5 cc. du mélange à parties égales de SO^4H^2, pur (sans ammoniaque) et de solution à 1 p. 100 de sulfate de cuivre. Porter sous la hotte et opérer la transformation en sulfate d'ammonium suivant la technique de Denigès.

Le liquide sulfurique refroidi est additionné d'eau distillée (20 cc.) et de nouveau refroidi. Le ballon étant immergé dans un cristallisoir rempli d'eau froide, le liquide est alcalinisé légèrement, en présence de phtaléine, par de la lessive de HONa (D = 1,33).

Porter aussitôt le ballon sous un robinet d'eau froide pour éviter le départ de l'ammoniac. Relier le ballon au réfrigérant à boules, à l'extrémité duquel a été placé un vase à précipité forme haute, contenant 10 cc. environ de ClH N/20. Chauffer et arrêter la distillation au moment où apparaissent des soubresauts. Titrer ensuite au formol, dans les mêmes conditions que pour la solution témoin de chlorure d'ammonium.

Dosage de l'azote formol total. — L'azote des acides aminés (Sörensen) et l'azote de l'ammoniaque et de quelques amines (Ronchèse) sont directement titrables au formol. Pour l'urine, la prise, qui ne dépassera pas 5 cc., est introduite dans un tube à centrifugation, on ajoute II gouttes de phtaléine, une pincée de Cl^2Ba en poudre et de la liqueur barytique saturée jusqu'à coloration rouge. Centrifuger et décanter le liquide. Laver le précipité avec un peu d'eau distillée. Les liquides réunis sont décolorés par addition, goutte à goutte, de ClH (N) et de ClH (N/20). Après neutralisation exacte, dans les mêmes conditions que précédemment, on titre au formol avec de la solution barytique (N/46,66).

Pour le sang et le sérum, il est nécessaire que la prise corresponde à 10 cc. de ces liquides, soit par exemple à 20 cc. de filtrat trichloracétique pour le sérum désalbuminé au 1/2. La technique est la même que pour l'urine, avec cette différence, toutefois, qu'il est utile, pour éviter l'emploi d'une trop grande quantité de liqueur barytique saturée, de neutraliser en grande partie l'acidité trichloracétique par addition goutte à goutte au liquide de HONa à 10 p. 100 avant d'introduire la liqueur barytique saturée. Dans le cas de sang désalbuminé au 1/10° par l'acide métaphosphorique, on opérera sur 100 cc. que l'on concentrera jusqu'à 20 cc. environ, dans une capsule au bain-marie à 60 degrés, afin d'opérer la titration dans les mêmes conditions de dilution que précédemment.

Dosage séparé de l'azote aminé et de l'azote ammoniacal. — L'azote des acides aminés est fixe, alors que l'azote ammoniacal est volatil. La séparation de ces deux formes d'azote s'effectue à l'aide d'un appareil facile à

construire (Voy. fig. 1) qui permet le déplacement de l'ammoniac à une température relativement basse (40 degrés) et en milieu faiblement alcalin, c'est-à-dire dans des conditions où l'on n'a pas à craindre la néoformation d'ammoniac par hydrolyse de l'urée, des acides aminés, etc

Le flacon laveur A contient de l'acide sulfurique au quart, en volume, qui fixe l'ammoniac contenu dans l'air; le flacon B contient une solution de HONa à 10 p. 100 qui retient l'acide carbonique. A l'aide du tube à entonnoir C, on peut, au cours de la distillation, faire passer dans D un peu d'alcool à 90 degrés qui empêche la formation de mousse.

Dans le tube Pyrex D, de fort calibre (hauteur, 20 cm.; diamètre, 30 mm.),

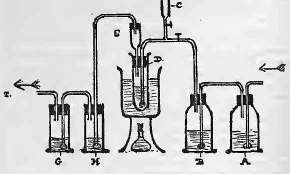


Fig. 1. — Appareil utilisé pour séparer l'azote ammoniacal de l'azote aminé par aération. T. Trompe à eau.

on verse le liquide à étudier, dont le volume ne dépassera pas 15 cc. Lorsqu'il n'en est pas ainsi, on concentre au préalable le liquide au bain-marie à 60 degrés après avoir saturé en grande partie, mais non en totalité, son acidité par addition de HONa à 10 p. 100.

Le liquide ne doit pas contenir plus de 3 mg. d'azote ammoniacal, afin de pouvoir opérer son déplacement total en une heure. Il est additionné d'une pincée de Cl^2Ba en poudre et d'alcool à 90 degrés (5 cc. environ) qui empêche la formation de mousse et facilite la distillation; il est, enfin, légèrement alcalinisé à la phtaléine par addition du liquide barytique saturé. Le tube E à entonnoir est un tube de sûreté dans lequel on a introduit un tampon de coton de verre pour briser la mousse le cas échéant.

Les barboteurs H et G (hauteur, 9 cm.; diamètre, 25 mm.) contiennent

ClH (N/20) (8 cc. environ dans chaque barboteur), qui fixe l'ammoniac entraîné par aération.

L'appareil étant en état de marche, on le relie à la trompe à eau T et l'on chauffe l'eau du bain-marie jusqu'à 40 degrés, température que l'on maintient ensuite à l'aide d'une lampe à alcool, dont la flamme a été convenablement réglée. L'aération est alors commencée et arrêtée au bout d'une heure. En remplaçant alors les barboteurs H et G par deux barboteurs semblables, on peut s'assurer, le cas échéant, que la distillation est totale en reprenant de nouveau l'aération pendant une demi-heure.

La distillation terminée, on verse le contenu des barboteurs et les eaux de lavage dans un vase à précipité cylindrique, et l'on dose l'azote ammoniacal dans les mêmes conditions que précédemment.

Le dosage de l'azote aminé contenu dans le tube Pyrex est un peu différent. Par centrifugation ou par filtration, on se débarrasse du précipité, qui est lavé avec un peu d'eau distillée. Les liquides versés dans un Erlenmeyer sont décolorés exactement par addition, goutte à goutte, de ClH (N), puis de ClH (N/20), et ramenés à une légère teinte rose par la solution barytique titrée contenue dans la burette. Après addition d'un excès de formol exactement neutralisé (10 cc. environ), on titre jusqu'à coloration rouge, suivant les indications de Sörensen. Cette coloration doit persister après nouvelle addition de formol neutre. S'il n'en était pas ainsi, on la ferait apparaître de nouveau par addition de la solution barytique titrée. Soit N le volume lu à la burette. De ce volume, on doit retrancher le volume *n*, volume de solution barytique titrée nécessaire pour obtenir la même coloration rouge dans un témoin, c'est-à-dire dans un liquide, où, toutes choses égales, on a remplacé le liquide à titrer par ClH (N/20).

Dosage de l'azote peptidique (azote des albumoses et des peptones). — Par hydrolyse acide, les albumoses et les peptones sont transformés en acides aminés. En titrant, d'une part, sur une première prise l'azote aminé libre, suivant la technique déjà décrite, et, d'autre part, sur une deuxième prise, l'azote aminé total (libre et libérable par hydrolyse), il est facile de déterminer par différence l'azote peptidique qui se confond avec l'azote aminé libérable par hydrolyse.

Les liquides à étudier (filtrat trichloracétique de sang et surtout d'organes) sont versés dans une capsule de porcelaine et évaporés au bain-marie à 60 degrés presque jusqu'à siccité. Le résidu est repris jusqu'à épuisement par un peu de ClH (3 N), qui est versé ensuite dans un tube à essai. Le liquide chlorhydrique (10 à 15 cc. environ) est porté à l'autoclave à 130 degrés pendant une heure. Après refroidissement, il est versé dans une capsule, et de nouveau évaporé au bain-marie à 60 degrés jusqu'à siccité, pour chasser l'excès de ClH. Le résidu est repris par de l'eau distillée tiède (10 à 15 cc.) neutralisé et transvasé dans un tube Pyrex de l'appareil à dis-

tillation. On se débarrasse de l'ammoniac par aération, comme dans le cas du dosage de l'azote aminé libre, et l'on titre au formol l'azote aminé total comme précédemment. L'azote peptidique correspond à la différence entre l'azote aminé total et l'azote aminé libre.

Dosage de l'azote uréique [1]. — Le micro-dosage au formol de l'azote uréique comporte plusieurs temps : 1° isolement de l'urée sous forme de xanthylurée; 2° transformation de la xanthylurée en sulfate d'ammonium; 3° distillation de l'ammoniac et dosage au formol par la liqueur barytique titrée.

La prise d'essai varie suivant la richesse des liquides en urée. On prélèvera par exemple 2 cc. d'urine diluée au 1/10e, 5 cc. de filtrat trichloracétique de sérum sanguin au 1/2 correspondant à 2,5 cc. de sérum, 25 cc. de filtrat métaphosphorique de sang au 1/10e, 25 cc. de filtrat trichloracétique ou métaphosphorique d'organe, correspondant à 1 gramme d'organe, etc. Les liquides sont introduits dans une petite capsule de porcelaine, légèrement alcalinisés à la phtaléine par addition goutte à goutte de HONa à 10 p. 100 et décolorés par I à II gouttes de la solution acétique (2 volumes d'acide acétique crist. et 1 volume d'eau distillée). Après évaporation au bain-marie à 60 degrés jusqu'à très faible volume (1 à 2 cc.), on reprend le contenu de la capsule par la solution acétique tiède (2 à 3 cc.) que l'on verse ensuite dans un tube à centrifugeur [2]. Répéter trois à quatre fois l'opération jusqu'à épuisement du résidu. Lorsque le liquide acétique n'est pas clair et limpide, on le débarrasse par centrifugation des matières en suspension et on le transvase dans un autre tube à centrifugation en même temps que le liquide acétique (1 à 2 cc.) qui a servi au lavage. Pour l'urine, vu le faible volume de la prise, il est inutile de concentrer, il suffira de verser directement la prise dans un tube centrifugeur, et d'ajouter, après neutralisation, 6 à 8 cc. de la solution acétique.

On ajoute alors 1 à 2 cc. de la solution au 1/10e de xanthydrol dans l'alcool méthylique pur (99°). Cette solution, qui sera préparée au moment de l'emploi, doit être limpide. Agiter et laisser au repos le tube bouché par un tampon de coton pendant dix à douze heures.

Le précipité de xanthylurée est alors isolé par centrifugation et siphonage du liquide surnageant. Il est ensuite lavé avec un peu d'alcool méthylique pur (1 à 3 cc.). La très faible solubilité de la xanthylurée dans l'alcool méthylique rend la perte négligeable. Centrifuger de nouveau et

---

(1) En 1926, A. Boivin a décrit une microméthode de dosage de l'urée en biologie basée sur le même principe (Thèse Montpellier et *Bull. Chimie biol.*, t. VIII, p. 456).

(2) Lorsque le liquide est très chargé en sels minéraux (eau de mer) ou en matières organiques (filtrats d'organes), le résidu sera traité auparavant par l'alcool éthylique à 90 degrés tiède. Le liquide alcoolique centrifugé est décanté et évaporé à 60 degrés jusqu'à siccité.

décanter l'alcool, car le précipité adhère fortement au fond du tube. Verser sur le précipité 1 à 2 cc. de SO^4H^2 pur, suivant l'importance du précipité. Le liquide sulfurique prend une teinte jaune ou orangée. Après dissolution du précipité, qui est facilitée par agitation, on transvase le liquide sulfurique dans un ballon Kjeldhal de 200 cc. et on lave le tube avec quelques gouttes de SO^4H^2 pur, puis avec de l'eau distillée, jusqu'à l'entraînement complet du précipité. Dans le ballon Kjeldhal, contenant le liquide sulfurique et les eaux de lavage, on ajoute IV gouttes du réactif sulfate mercurique de Denigès et l'on chauffe sous la hotte jusqu'à décoloration. Dans le liquide sulfurique refroidi, on verse de l'eau distillée (20 cc.) et X gouttes d'une solution à 50 p. 100 de thiosulfate de sodium. Chauffer jusqu'à 100 degrés pour précipiter le mercure. Le liquide est ensuite refroidi, alcalinisé à la phtaléine par HONa (D. = 1,33), et l'on procède à la distillation et au titrage de l'ammoniac dans les mêmes conditions que précédemment.

Dosage de l'azote purique. — La prise varie suivant les cas (5 cc. d'urine, 20 cc. de filtrat trichloracétique de sérum au 1/2, 25 cc. de filtrat d'organes). Le liquide est additionné d'ammoniaque en excès (5 cc. environ) et l'on se débarrasse par filtration ou centrifugation du précipité de phosphates. Laver le précipité à l'eau ammoniacale. Les liquides sont réunis dans un Erlenmeyer de 100 cc. dans lequel on a versé au préalable 10 cc. de la solution argentico-magnésienne N/20 (formule Denigès). Laisser déposer vingt-quatre heures. Isoler le précipité par centrifugation, après l'avoir décollé des parois à l'aide d'un agitateur dont l'extrémité est munie d'un tube de caoutchouc, le laver à l'eau ammoniacale et le transvaser dans une petite capsule de porcelaine à l'aide de jets de pissette. Faire bouillir le liquide à 100 degrés, après l'avoir additionné d'une pincée de OMg calciné jusqu'à forte concentration (1 à 2 cc.) pour se débarrasser de l'ammoniac. Le résidu est repris par le mélange SO^4H^2 + SO^4Cu (5 cc.) et versé dans un Kjeldhal de 200 cc. avec les eaux de lavage. Porter sous la hotte, distiller l'ammoniac et titrer au formol comme précédemment.

TITRE II

BIOCHIMIE ET PHYSIOLOGIE CHIMIQUE

SECTION PREMIÈRE

RECHERCHES SUR LES ÉCHANGES AZOTÉS DES VERTÉBRÉS

1. Contribution à l'étude du rôle des acides aminés dans l'organisme animal (Thèse de doctorat en médecine, n° 70, 1909-1910, Prix de thèses [Médaille d'Or] et Prix triennal de thèses [Prix Gintrac]).

3. Présence constante, en quantité variable, d'amino-acides dans les tissus animaux (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXIX, p. 594).

A l'époque où j'ai commencé mes recherches, la théorie classique du métabolisme des protides était très différente de celle qui est admise actuellement. Je suis le premier à avoir démontré que les acides aminés jouent un rôle fondamental dans les échanges azotés. En utilisant la méthode au formol de Sörensen pour le dosage de l'azote aminé, j'ai découvert des faits en quantité suffisante pour me permettre d'édifier une conception entièrement neuve du métabolisme des protides, conception qui a résisté à l'épreuve du temps, et se rapproche beaucoup, dans son ensemble, de la conception actuellement classique.

a) Les acides aminés, constituants cellulaires.

Après avoir exposé la technique utilisée pour le dosage dans les tissus de l'azote total, de l'azote titrable au formol et de l'ammoniaque, j'ai montré que, *dans tous les tissus, dans toute la série animale, une notable par-*

tie de l'azote est titrable directement au formol, la plus grande partie de l'azote titrable au formol étant sous forme d'azote aminé, et une très faible partie sous forme d'ammoniaque (tableau I, p. 24).

Les acides aminés doivent donc être considérés comme des constituants normaux de la cellule. Le foie et le muscle étant, comme on sait, les tissus les plus actifs dans les échanges nutritifs, je me suis plus particulièrement attaché à leur étude, ce qui m'a permis de préciser certains points.

En dosant l'azote aminé dans le muscle de divers Vertébrés (Chien, Veau, Bœuf, Poule, Tortue, Torpille) et d'Invertébrés (Maja, Astacus, Sepia, Loligo, Aplysia), j'ai mis en évidence un fait biologique intéressant, à savoir que la quantité d'azote aminé est, chez les Invertébrés, beaucoup plus élevée que chez les Vertébrés. MM. G. Buglia et A. Costantino sont arrivés à des résultats du même ordre (*Zeitsch. f. physiol. chemie*, t. 82, 1912, p. 460).

En étudiant comparativement le foie dans la série animale, j'ai découvert un contraste frappant, en rapport avec l'alimentation, de la composition azotée de cet organe. Alors que chez les divers Vertébrés étudiés, la composition azotée du foie (N total, N titrable au formol) est sensiblement constante, quelle que soit la nature de l'alimentation (herbivore, granivore, carnivore), il en est tout autrement pour les Invertébrés, dont l'organe hépatique subit, dans une certaine mesure, l'imprégnation alimentaire (thèse, tableau II, p. 25).

La fixité du taux de l'azote total dans le foie des Vertébrés avait en outre retenu mon attention; j'avais trouvé que, chez ces êtres, « l'azote total contenu dans 100 grammes de foie (organe frais) varie peu, de 2.400 à 3.000 milligrammes environ ». Cl. Gauthier et H.-P. Thiers ont vérifié cette donnée pour le foie de la Grenouille, ils lui accordent une certaine importance, car, disent-ils : « il nous semble équitable de donner à ce texte souligné le nom de loi de Delaunay » (*Bull. Soc. Chimie biol.*, t. X, p. 548, 1928).

b) Présence d'acides aminés dans le sang (Thèse, p. 53-57).

Pendant de longues années, la théorie classique des échanges azotés fut celle de Voit (1881), qui peut être ainsi résumée :

L'albumine alimentaire, après avoir été absorbée, circule dans les liquides du milieu interne sous forme d' « *albumine circulante* »; elle est utilisée et dégradée par les tissus vivants, sans s'intégrer à ces tissus; l'albumine circulante est labile, alors que l'albumine des tissus est résistante. Une théorie assez voisine était encore soutenue, en 1912, par Abderhalden, qui estimait que toutes les recherches faites en vue de démontrer la présence d'acides aminés dans le sang étaient restées négatives. Il admettait, sans d'ailleurs fournir de preuves à l'appui de son hypothèse, que les acides

aminés libérés dans l'intestin se transformaient par synthèse en albumine du plasma, au niveau de la muqueuse intestinale (*Synthese der Zellbausteine in Pfanze und Tier*, J. Springer, 1912, p. 76 et s.).

Mes recherches ont établi la présence constante d'acides aminés dans le sang, ce qui m'a permis de résoudre un certain nombre de questions qui étaient alors en discussion. Dans le tableau IV (thèse, p. 56), j'ai noté les chiffres d'azote total, d'azote formol et d'azote ammoniacal.

A vrai dire, la teneur en azote aminé du sang des Vertébrés est faible (10 mg. environ pour 100 cc.), mais elle suffit à assurer les échanges, ainsi que le montre le raisonnement suivant, par analogie (thèse p. 54).

Le glucose est comme on sait l'intermédiaire des échanges hydrocarbonés; 100 cc. de sang contiennent seulement 100 milligrammes de glucose, alors que la quantité de glucides consommée par un adulte en vingt-quatre heures dépasse 400 grammes. L'excrétion azotée urinaire atteint seulement 15 grammes environ d'azote total pour un régime mixte. Si l'on calcule la quantité d'azote aminé en circulation, nécessaire pour satisfaire aux échanges azotés, on arrive à cette conclusion que, pour 100 cc. de sang, il suffira de 4 milligrammes environ. En effet :

Echanges hydrocarbonés = 400 grammes en vingt-quatre heures.
Glucose pour 100 cc. sang = 100 milligrammes.
Echanges azotés = 15 grammes en vingt-quatre heures.
N aminé pour 100 cc. sang = 4 milligrammes.

En outre, ayant observé que, pendant la digestion d'un repas de viande, chez le Chien, la teneur en azote aminé du sang artériel augmente par rapport à l'état de jeûne, j'ai donné une autre preuve à l'appui de la circulation des acides aminés dans l'organisme et de leur importance comme nourriture des tissus. Des recherches faites chez les Invertébrés (*Maja, Octopus, Loligo*) m'ont montré que l'amino-acidémie est générale pour toute la série animale.

c) L'absorption intestinale des acides aminés (Thèse, p. 34-40).

On a longtemps admis que les protides n'étaient absorbables qu'à l'état d'albumoses et de peptones. Nous avons déjà signalé qu'Abderhalden, se basant sur l'absence d'acides aminés et de peptones dans le sang, admettait encore, en 1912, la formation par synthèse des albuminoïdes du plasma sanguin au niveau de l'épithélium intestinal, à partir des produits abiurétiques. D'après Pavy, les produits azotés de la digestion seraient fixés dans la muqueuse intestinale par les lymphocytes qui, en disparaissant au niveau des tissus (lymphocytolyse), formeraient l'albumine du chyle et du plasma.

En étudiant comparativement chez des Chiens en digestion de viande la teneur en azote aminé du sang de la veine porte, par rapport au sang

artériel (aorte) et par rapport au sang veineux général (veine cave), j'ai mis en évidence la présence, dans le sang porte, d'un surplus d'azote aminé, et donné ainsi la preuve directe de l'absorption des acides aminés au niveau de la muqueuse intestinale.

d) LE FOIE ORGANE RÉGULATEUR DE LA CIRCULATION DES ACIDES AMINÉS. SA FONCTION AMINO-ACIDOLYTIQUE (Thèse, p. 41-52).

En me basant sur les recherches dont je viens de donner le résumé, ainsi que sur l'examen critique de nombreux faits expérimentaux et pathologiques, j'ai montré la réalité et l'importance du rôle du foie comme organe de dégradation de l'excès des acides aminés provenant de l'intestin.

La fonction amino-acidolytique, telle que je l'ai définie (p. 41), est complexe. Elle comprend :

1° Une fonction antitoxique : désamination, formation d'urée;
2° Une fonction de mise en réserve : formation de glucose, de glycogène, à partir des acides aminés gluco-formateurs;
3° Une fonction oxydante : oxydation du noyau carboné de certains amino-acides;
4° Une fonction régulatrice : régulation de la circulation des amino-acides dans l'organisme par destruction de l'excès des acides provenant des protides alimentaires.

A vrai dire, on connaissait depuis longtemps par des expériences de circulation artérielle (Salaskin, O. Neubauer et Fischer) que le foie est capable *in vitro* de former de l'urée aux dépens des acides aminés; d'autre part, on avait constaté que, *in vivo*, l'azote des acides aminés ingérés ou injectés se transforme en urée (Salkowski), mais ces faits ne prouvaient pas la réalité physiologique de l'amino-acidolyse hépatique s'exerçant au cours de la digestion, qui ressort seulement de mes expériences sur la présence et les variations de l'azote aminé dans le sang [1].

---

(1) Je profite de l'occasion qui m'est offerte pour signaler que, en 1922, le Docteur J. Desqueyroux, travaillant au Laboratoire, a étudié les troubles des échanges azotés dans l'intoxication phosphorée aiguë chez le lapin et a donné une démonstration très nette de la fonction amino-acidolytique du foie. Le phosphore qui, comme on sait, provoque une dégénérescence rapide et profonde de cet organe, lui fait perdre son pouvoir d'utiliser les acides aminés. Dans le sang, en effet, les acides aminés augmentent en même temps que le glucose baisse; dans l'urine, le rapport azoturique s'abaisse considérablement (jusqu'à 47 p. 100) alors que le rapport de l'azote aminé à l'azote total s'élève d'une façon correspondante, au point d'atteindre le taux de 33 p. 100 (*Revue de médecine*, t. XXXIX, 1922, p. 619). Les belles recherches d'hépatectomie de Bollmann, Mann et Magath, faites sur le chien, ont donné des résultats analogues, les auteurs ayant observé de l'hyperamino-acidémie et de l'hypoglycémie, après hépatectomie, et ayant conclu que la désamination et l'uréogénèse dépendent entièrement du foie (*Amer. J. Phys.*, t. LXXXVIII, 1926).

11. Sur l'azote restant du plasma de quelques Vertébrés (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIX, p. 641, 1913).

Les recherches faites à l'aide de la technique n° 10 m'ont permis de préciser certains points, et de compléter mes recherches précédentes sur l'amino-acidémie. Elles ont porté sur le plasma de Vertébrés à jeun, de quelques mammifères (Cheval, Lapin, Chien) et de poissons (Torpille, Raie, Congre). Le plasma a été étudié au point de vue de sa teneur en azote total, en azote protéique et en azote non protéique total, en azote ammoniacal, azote aminé, et azote uréique.

Le plasma des poissons sélaciens (Raie, Torpille) contient de l'urée en quantité considérable, fait déjà connu. Le taux de l'azote aminé et de l'azote ammoniacal s'est montré à peu près constant pour les divers Vertébrés étudiés (N aminé, 4 à 7 mg. pour 100 cc. de plasma; N ammoniacal, 0 mg. 8 à 1 mg. 2 environ.). Chez les Mammifères, le rapport de l'azote aminé à l'azote restant total est d'environ 15 à 20 p. 100; le rapport de l'azote urée à l'azote restant total n'atteint pas 70 p. 100 comme l'ont soutenu divers auteurs, il est compris entre 40 et 60 p. 100 [1].

12. Sur l'azote restant du sang, avant et pendant l'absorption intestinale de l'azote alimentaire (*C. R. Soc. Biol.*, t. XXIV, p. 767, 1913).

Ces recherches ont été faites sur le Chien, à l'aide de la technique n° 10. L'azote restant total du sang et ses principaux constituants (azote aminé, azote ammoniacal et azote uréique) ont été dosés comparativement, avant et cinq heures après l'absorption d'un repas de viande. La quantité d'azote aminé contenue dans le sang artériel (artère fémorale) est un peu plus élevé (de 2 à 3,8 mg. environ p. 100 cc.) pendant la digestion qu'à jeun. En comparant chez l'animal en digestion l'azote restant et sa répartition dans le sang de la veine porte par rapport au sang artériel, on constate un surplus d'azote aminé dans le sang porte de 2 à 4.3 mg. p. 100 cc. Ces faits confirment et précisent mes recherches antérieures (n° 1) sur l'absorption des acides aminés par l'intestin et sur l'action amino-acidolytique du foie.

13. Sur l'azote restant du sang avant et pendant l'absorption d'un mélange d'acides aminés introduits dans l'intestin (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, p. 769, 1913).

Même protocole expérimental que pour les recherches relatées dans la note ci-dessus. Une solution d'acides aminés, provenant d'une digestion

---

(1) Il en est de même pour le sang de l'Homme à l'état normal, d'après les recherches de J. Desqueyroux (*Ann. de médecine*, t. XIII, 1923, p. 32), confirmées par Laudat et par M. Labbé, S. Nepveux et A. Hiernaux (*C. R., Soc. biol.*, t. XCIX, 1928, p. 1492).

prolongée de viande, a été introduite dans l'intestin grêle entre deux ligatures. Le sang a été recueilli avant et une heure après. L'analyse a montré que, consécutivement à l'absorption des acides aminés, il se produit une augmentation importante de l'urée et une augmentation faible mais nette du taux de l'azote aminé dans le sang artériel (1,4 mg. p. 100 cc.). Le sang porte contient un peu plus d'azote aminé (0,7 mg.à 1 mg.) que le sang artériel.

14. Sur le rôle du foie dans les échanges azotés (*Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, n° 15, p. 171, 13 avril 1913).

Je montre tout d'abord l'obscurité de la question, et rappelle les lignes suivantes du Professeur Ch. Richet, écrites en 1904 (*Dictionnaire de physiologie*, t. VI, p. 675) : « Il est peu de chose à dire de l'action du foie sur les matières albuminoïdes, si l'on élimine d'une part l'action de la fibrine, d'autre part celle de la coagulation du sang, et surtout si l'on traite à part l'action uropoïétique du sang. »

Me basant sur l'ensemble de mes recherches, et en particulier sur les résultats publiés dans les deux notes précédentes n°s 12 et 13), je montre que, pendant la digestion, l'uréopoïèse est liée à l'amino-acidolyse. Les acides aminés absorbés au niveau de l'intestin sont dégradés au niveau du foie au fur et à mesure de leur absorption, et l'urée se forme à partir de l'ammoniaque provenant de la désamination.

En outre, j'ai émis l'hypothèse que l'utilisation du résidu carboné, libéré après désamination, serait conditionnée par la synergie fonctionnelle du pancréas avec le foie, hypothèse que la découverte de l'insuline et de son action sur l'équilibre acide-base ont rendue très vraisemblable.

26. De la répartition de l'azote non protéique dans l'organisme (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXV, p. 360, 1921).

Chez quelques mammifères (Chien, Lapin, Cobaye), j'ai dosé dans l'extrait désalbuminé du sang et de divers organes (muqueuse intestinale, rate, poumon, foie, cerveau, muscle, rein) l'azote non protéique total, l'azote aminé, l'azote ammoniacal, l'azote uréique, et déterminé, approximativement, à l'aide du réactif de Tanret, le taux des albumoses et des peptones. Le graphique suivant donne le rapport pour 100 de l'azote des corps azotés dosés à l'azote non protéique total (fig. 2, p. 34).

De ces recherches, il se dégage qu'à jeun comme en digestion, la charge relative en azote aminé et en azote polypeptidique est maxima pour les organes digestifs (intestin, foie, rate). Capables de fixer avec plus d'intensité que les autres organes les acides aminés en circulation au cours de la

digestion, les organes digestifs semblent aussi à l'état de jeûne capables d'en former une plus grande quantité.

Contrairement à ce que l'on observe pour l'azote aminé, la charge en ammoniaque varie peu suivant les divers organes. Le rein et le sang contiennent relativement plus d'urée que les autres tissus.

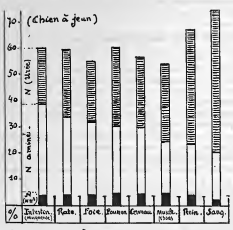


Fig. 2. — Rapport p. 100 de $N(NH^3)$, de $N(NH^2)$, et de N(urée), à l'azote non protéique total dans divers organes.

29. Augmentation de l'activité autoprotéolytique et amino-acidogène du foie pendant le jeûne; ses rapports avec l'origine endogène des amino-acides du sang (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVII, p. 1091, 1922).

J'ai appelé *coefficient d'autoprotéolyse* le rapport pour 100 de l'azote non protéique libéré par autolyse à l'azote protéique du tissu frais. Ce rapport a été étudié pour divers organes soumis à l'autodigestion à 38 degrés, pendant vingt-quatre heures, en présence de chloroforme et de toluène. Le coefficient *d'amino-acidogénèse autolytique* correspond au rapport pour 100 de l'azote aminé libéré pendant l'autolyse à l'azote non protéique total, libéré dans les mêmes conditions.

L'étude comparative de ces deux coefficients pour les principaux organes, chez le Chien *à jeun* et chez le Chien *en digestion, après repas de viande*, m'a donné les résultats suivants :

Organes	Coefficient d'autoprotéolyse		Coefficient d'amino-acidogénèse autolytique	
	Chien à jeun (48 heures).	Chien. Repas de viande (12e h.).	Chien à jeun (48 heures).	Chien. Repas de viande (12e h.).
—	—	—	—	—
Foie....	42,0	18,0	64,0	68,0
Rate.....	27,0	29,5	56,0	58,0
Intestin grêle....	46,0	38,0	58,0	65,0
Pancréas.......	84,0	65,0	44,0	50,0
Estomac........	16,0	15,0	41,5	48,0
Rein...........	14,5	16,0	49,0	54,0
Poumon........	7,5	14,0	37,5	43,0
Cerveau........	6,0	4,5	38,0	40,0
Muscle.........	4,0	2,0	42,0	38,0

Le coefficient d'autoprotéolyse des organes digestifs (pancréas, intestin, foie, rate) est plus élevé que celui des autres organes; le même coefficient varie peu pour les divers organes, suivant l'état de jeûne ou de digestion, sauf pour le *foie* (18,0 pour l'animal alimenté et 42,0 pour l'animal à jeun).

L'augmentation de l'activité autoprotéolytique du foie pendant le jeûne s'accompagne d'un coefficient d'amino-acidogénèse élevé. Tout se passe comme si le foie, qui pendant la digestion débarrasse l'organisme de l'excès des acides aminés qui lui arrivent de l'intestin, fonctionne pendant le jeûne comme centre d'amino-acidogénèse. Transformateur ou néoformateur d'acides aminés, suivant l'état de la nutrition, le foie paraît bien jouer, en définitive, vis-à-vis des protides, un rôle analogue à celui qu'il exerce dans le métabolisme des glucides.

31. Sur l'arrêt des albumoses et des peptones par le foie, en collaboration avec J. Desqueyroux (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXXIII, p. 710, 1923).

Expériences sur des chiens chloralosés à jeun.

Des peptones (peptone pepsique Chapoteaut) ont été introduites lentement dans l'organisme par plusieurs voies (intestin grêle, veine porte, veine saphène). L'urine a été recueillie avant, pendant et après les injections, à l'aide de petites canules introduites dans les uretères. La peptonurie a été recherchée dan l'urine à l'aide du réactif de Tanret, après désalbumination par l'acide métaphospborique; l'intensité de la peptonurie peut être appréciée quantitativement si l'on prend soin d'établir une gamme de témoins avec de l'urine normale, additionnée de quantités connues de peptones (V. *Chimie analytique*).

Voici les faits constatés :

1° L'introduction, dans une anse isolée de l'intestin grêle, d'une forte quantité de peptones (1.000 à 1.200 mg. d'N) n'est pas suivie de peptonurie malgré une absorption presque totale.

2° L'injection lente, dans le système porte, d'une très faible quantité de peptones (10 à 20 mg. N) provoque au contraire une peptonurie appréciable.

3° Il n'existe aucune différence entre la peptonurie consécutive à l'injection dans le système porte et celle qui est provoquée par l'injection dans la circulation générale.

En résumé, l'intestin grêle apparaît comme le seul organe essentiel d'arrêt et de transformation des albumoses et des peptones provenant de la digestion. Le foie ne semble pas avoir un peptopexique supérieur à celui des autres organes.

30. Sur l'activité protéolytique et amino-acidogène de la rate, en collaboration avec H. Sérégé (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVIII, p. 707, 1923).

La présence dans la rate de diastases protéolytiques et d'érepsine a été signalée par divers auteurs (Hédin et Rowland, Cathcart, Vernon, etc.). Organe de dégradation des matériaux usés du milieu intérieur, la rate ne délivrerait-elle pas au foie, comme l'intestin grêle, les acides aminés mis en liberté par ses ferments? Telle est l'hypothèse de travail qui nous a servi de guide.

Nous avons démontré que :

1° La quantité d'azote polypeptidique (azote des albumoses et des peptones), contenue dans l'extrait désalbuminé de rate est plus forte, toutes choses égales, pour cet extrait que pour celui des autres organes (foie, poumon, rein, muscle, cerveau, etc.). L'azote polypeptidique a été dosé par deux méthodes : *a*) par opalescence à l'aide du réactif de Tanret; *b*) par hydrolyse.

2° L'azote d'origine protéolytique (azote aminé libre plus azote des polypeptides) forme plus de 50 p. 100 de l'azote non protéique de la rate.

3° Le sang veineux splénique est un peu plus chargé en azote aminé libre que le sang artériel (1).

La rate est donc un centre actif de protéolyse et d'amino-acidogénèse.

49. Sur l'excrétion azotée des Poissons (*C. R. Soc. Biol.*, t. CII, p. 371, 1929).

La formule de l'excrétion azotée des Poissons osseux (Carpe, Sole, Hippocampe) est analogue à la formule d'excrétion des Invertébrés aquatiques, en ce sens qu'elle est caractérisée par la prépondérance de l'excrétion ammo-

(1) MM. Loeper, J. Decourt et A. Lescure ont confirmé ce résultat en 1926 (*C. R. Soc. biol.*, t. XCIV, p. 272).

niacale, par rapport aux autres déchets azotés. A vrai dire, cette conclusion n'apparaît pas, si l'on se contente d'établir le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total dans l'urine, car ce rapport est très faible (1 à 3 p. 100) mais elle devient évidente, si l'on prend soin d'étudier la composition du liquide (eau de mer ou eau douce) dans lequel ont séjourné les animaux. De ces liquides, en effet, le rapport de N (NH^3) à N total est très élevé (53 à 77 p. 100). Des expériences témoins m'ont montré qu'une transformation de l'urée en ammoniaque dans ces liquides, par fermentation, n'est pas à retenir, et qu'il s'agit bien d'un véritable excrétion ammoniacale. Etant données les différences considérables constatées dans la répartition des déchets azotés contenus dans l'urine et dans ces liquides, j'ai conclu que tout se passe comme si l'activité excrétrice des reins était limitée à l'excrétion de certains déchets, les autres déchets, en particulier l'ammoniaque, étant éliminés par une autre voie (1).

Contrairement aux Poissons osseux, les Poissons cartilagineux (Selaciens) excrètent très peu d'ammoniaque et beaucoup d'urée. La répartition des déchets azotés est sensiblement la même dans l'urine (ou plus exactement dans le liquide cloacal) et dans l'eau de mer où ont vécu les animaux. Le cas particulier des Selaciens est une exception curieuse à la loi suivant laquelle l'excrétion ammoniacale est prépondérante chez les animaux aquatiques.

SECTION II

RECHERCHES SUR LES ECHANGES AZOTÉS DES INVERTÉBRÉS

6. **Recherches sur les échanges azotés des Invertébrés** (*Arch. internat. de Physiol.*, t. XIII, 1913, p. 126-165).

7. **Sur l'azote restant du sang et du liquide cavitaire de quelques Invertébrés. Ses rapports avec l'azote protéique** (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIV, p. 492, 1912).

8. **Sur la répartition de l'azote restant du sang et du liquide cavitaire de quelques Invertébrés** (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, p. 151, 1913).

(1) Ma note était publiée, lorsque j'ai pris connaissance des intéressantes recherches de Homer W. Smith, qui venaient juste de paraître, et démontraient l'importance de l'excrétion d'ammoniaque et d'urée par les branchies des Poissons (*J. of. biol. chem.*, t. 81, 1929, p. 729).

9. **Sur quelques faits particuliers à la répartition de l'azote dans le liquide cavitaire des Vers *(Aphrodite aculeata Sipunculus nudus)*** (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, p. 154, 1913).

C'est par l'étude la plus complète possible des corps azotés contenus dans le sang ou son homologue, le liquide cavitaire, que j'ai abordé le problème complexe des échanges azotés chez les Invertébrés.

Tout d'abord j'ai exposé (Chap. I) la technique que j'ai utilisée pour doser dans le sang et les liquides cavitaires diverses formes de l'azote organique (N protéique, N restant total, N aminé, N ammoniacal, N uréique), puis les résultats obtenus chez divers Invertébrés pris dans des groupes très différents (Chap. II).

Dans le liquide cavitaire des Echinodermes (*Asterias rubens*, *Strongylocentrotus lividus*), j'ai trouvé, en même temps qu'une très petite quantité d'azote protéique, déjà signalée par les auteurs, des corps azotés non protéiques, parmi lesquels j'ai pu caractériser l'azote aminé, l'azote uréique et l'azote ammoniacal.

Le rapport de l'azote restant total à l'azote total est d'environ 50 p. 100.

Chez les Vers (*Sipunculus Nudus*, *Aphrodite aculeata*) la même étude m'a conduit à des résultats du même ordre, avec des différences cependant. Le taux des divers éléments azotés non protéiques du liquide cavitaire est plus élevé chez ces êtres. Chez l'Aphrodite il existe des variations considérables dans la composition de son milieu vital, en rapport avec la ponte.

Enfin les éléments figurés du liquide cavitaire (produits génitaux, amibocytes, etc.) sont très riches en azote restant, surtout en azote aminé et peptidique.

Chez les Crustacés (*Maja squinado*, *Cancer pagurus*), on assiste à une baisse considérable de l'azote restant par rapport à l'azote total (2 à 3 p. 100). L'azote protéique prend une valeur considérable comme chez les Vertébrés. L'azote restant contient toujours les mêmes corps (azote aminé, azote ammoniacal, azote uréique). Même résultat chez les Mollusques (*Sepia officinalis*, *Helix aspersa*). Toutefois, tandis que le sang de la Seiche est très riche en azote protéique et ne contient pas d'urée, le sang d'Escargot, moins riche en azote protéique, contient de l'urée.

Le chapitre III est consacré à l'interprétation des résultats obtenus, relatifs à l'azote restant.

En premier lieu, je montre qu'en rapportant la valeur de l'azote restant du sang à 100 grammes de poids d'animal (seul procédé qui permette une comparaison des résultats), le taux de l'azote restant est sensiblement le même (1 à 2 mg.) chez des êtres très différents (Astérie, Maja, Seiche). Seuls les Vers font exception. La constance de l'azote restant, pour 100 grammes de poids, chez des êtres dont la grandeur des échanges azotés est très varia-

ble évidemment au point de vue quantitatif (Echinodermes, Crustacés, Céphalopodes), montre bien, à mon sens, que la valeur de l'azote restant ne mesure pas l'intensité des échanges, mais ne prouve rien contre le rôle important du reste azoté dans la détermination du mécanisme intime des échanges. On peut s'expliquer facilement en effet que le sang des Invertébrés supérieurs (*Maja, Sepia*) comme celui des Vertébrés contienne relativement peu d'azote restant, si l'on considère que seuls ces êtres, contrairement aux autres Invertébrés étudiés (Echinodermes, Vers), ont un appareil circulatoire différencié, des organes puissants de réserve et d'excrétion et qu'ainsi ils peuvent, au fur et à mesure de leurs besoins, puiser les matériaux nutritifs utiles et excréter les déchets.

Relativement à l'azote restant, j'explique ensuite pourquoi son taux pour cent chez le Siponcle est plus considérable et aussi pour quelle raison, chez l'Aphrodite, la teneur en azote restant de son liquide cavitaire subit, suivant les époques de l'année, des variations considérables.

Je montre que ces faits sont très nettement en rapport avec le développement des organes génitaux dans le liquide cavitaire (1).

Puis vient l'étude du rôle physiologique des divers constituants de l'azote restant, qui m'a conduit aux conclusions suivantes :

L'azote aminé de l'azote restant représente une forme azotée simple destinée à la nutrition. En effet :

1° Il appartient évidemment à des acides aminés libres;

2° Chez les Vers (Aphrodite), au moment de la formation des produits sexuels, il est largement utilisé;

3° Chez les Céphalopodes (Seiche), la teneur en NH^2 du sang est supérieure à celle de NH^3, alors que dans l'urine du même animal le rapport est inverse.

L'azote restant non dosé ou indéterminé chez les Vers est, en partie tout au moins, de l'azote polypeptidique à fonction nutritive comme l'azote aminé.

Enfin l'azote ammoniacal et l'azote uréique sont, comme on sait, des produits de déchet destinés à l'excrétion.

Le chapitre IV traite du rôle de l'azote protéique dans les échanges. On attribue généralement, en effet, à l'azote protéique du sang des Invertébrés, comme à celui des Vertébrés, une fonction nutritive importante.

Chez les Invertébrés, dont le sang ne contient pas d'hémocyanine, et est d'ailleurs très pauvre en azote protéique, il semble qu'il en soit ainsi. De plus, chez les Vers, le taux de l'azote protéique du plasma et des élé-

---

(1) Ma note de la *Biologie*, relative à ce point particulier (n° 9), a été reproduite en entier dans l'article de Fil. Bottazzi : *Die Körpersäfte (Würmer)*, paru dans le *Handbuch der vergleichende Physiologie de H. Winterstein*, t. I, p. 379, Iéna, 1925.

ments figurés s'élève proportionnellement à celui de l'azote restant, ce qui laisse supposer une synthèse d'albumine aux dépens des corps azotés nutritifs de l'azote restant (peptones, acides aminés) et par là deux processus concomitants : 1° mise en réserve sous forme protéique des matériaux azotés alimentaires; 2° protection contre ces corps (rôle antitoxique).

Chez les Invertébrés à hémocyanine (*Maja*, *Sepia*, *Helix*), l'azote protéique du sang, très abondant, a une fonction respiratoire très importante, comme le montre nettement la proportionnalité, dans le sang de ces êtres, entre l'azote protéique, le cuivre et le pouvoir de fixer l'oxygène. Il est douteux qu'il possède en même temps une fonction nutritive, car au cours du jeûne (*Astacus*), il ne diminue guère.

Enfin (Chap. V), j'établis que, bien mieux que l'azote protéique du sang, les corps azotés du foie et de l'hépato-pancréas des Invertébrés constituent une réserve destinée à la nutrition des tissus.

Je me base, pour cette démonstration, d'une part sur l'imprégnation du foie des Invertébrés par les matériaux azotés de la digestion protéolytique, et, d'autre part, sur la large utilisation au cours du jeûne de ces corps accumulés dans le foie (Seiche).

J'ai étudié comparativement chez les Seiches en pleine digestion, aussitôt après leur capture, et chez des Seiches laissées à jeun pendant quinze jours : 1° le rapport du poids du foie au poids total de l'animal; 2° la teneur en azote total et en azote aminé, titrable au formol, du foie, pour 100 grammes de tissus frais.

J'ai constaté que, toutes choses égales, après quinze jours de jeûne, le foie a diminué considérablement de volume et de poids, son rapport pour 100 grammes d'animal tombe de 4,5 à 2,9 environ. Or, la teneur en azote total pour 100 grammes de foie reste sensiblement la même avant et après le jeûne.

Ce fait montre bien que la disparition des éléments azotés du foie s'est faite proportionnellement à la diminution du poids de l'organe. Il y a donc au cours du jeûne une large utilisation des matériaux azotés en réserve dans le foie de la Seiche.

D'autre part, la répartition azotée avant et après jeûne reste la même, ce qui montre qu'au fur et à mesure de l'utilisation des matériaux azotés, une quantité équivalente d'albumine s'est décomposée. Cette albuminolyse progressive se comprend d'ailleurs facilement, car, depuis longtemps, la présence dans le foie des Céphalopodes d'une diastase de nature tryptique a été signalée.

On saisit ainsi, chez les Invertébrés, une double fonction albuminogénique et albuminolytique du foie, se greffant l'une et l'autre sur une fonction de réserve.

Et ainsi ces études amènent à cette double conception d'ordre général, à

savoir que : *par sa fonction de mise en réserve, le foie des invertébrés apparaît comme l'organe régulateur des échanges azotés et, par sa fonction d'élaboration, comme l'organe spécialement chargé du maintien de la spécifité des organismes.*

47. **Recherches biochimiques sur l'excrétion azotée des Invertébrés** (Thèse doctorat ès sciences naturelles, Paris, 1927-1928, et *Bull. Station biol. d'Arcachon*, t. XXI, 1924; t. XXIII, 1926, et t. XXIV, 1925).

36. **Sur l'excrétion azotée de la Seiche *(Sepia offinicalis)*** (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 128).

37. **Sur l'excrétion azotée des Gastéropodes pulmonés** (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 626).

41. **Sur l'excrétion azotée des Astéries *(Asterias rubens L)*** (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIV, p. 1289).

43. **Sur l'excrétion azotée des Vers. La surcharge en urée des hématies du Siponcle *(Sipunculus nudus)*** (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCV, p. 1357).

En 1922, lorsque j'ai commencé l'étude de cette question, dont l'intérêt biologique n'a pas besoin d'être souligné, les travaux antérieurement publiés étaient déjà nombreux. Krukenberg, Griffiths, Marchal et bien d'autres, avaient essayé de déterminer la nature chimique des déchets azotés, excrétés par les Echinodermes, les Vers, les Crustacés, les Mollusques, les Insectes et de dégager de cette étude quelques idées générales, mais, par suite de l'imperfection des techniques chimiques utilisées et des difficultés rencontrées pour la récolte des excreta, les résultats étaient très peu satisfaisants. A vrai dire, les histo-physiologistes avaient signalé çà et là l'accumulation, dans certains organes, de granulations de nature purique, et l'on savait que l'acide urique est excrété en quantité importante par quelques Invertébrés, en particulier par les Insectes, mais ces données isolées ne permettaient pas de tirer une conclusion au point de vue de la biochimie comparée; c'est cette lacune que je me suis efforcé de combler.

Les deux problèmes dont j'ai cherché la solution sont les suivants :

1° Dans quelle mesure retrouve-t-on, parmi les excreta des Invertébrés, les principaux déchets azotés des Vertébrés, c'est-à-dire ceux qui forment la partie principale (90 p. 100 environ) de l'azote de l'urine : urée, ammoniaque, azote aminé, azote purique, acide urique ?

2° Dans quelle mesure les données qui paraissent acquises pour les Vertébrés sur l'origine et le mécanisme chimique de formation de ces déchets sont-elles exactes pour les Invertébrés ?

Pour répondre à ces questions, j'ai étudié comparativement chez un grand

nombre d'Invertébrés (Echinodermes, Vers, Crustacés, Mollusques) la répartition de l'azote non protéique : 1° dans les liquides contenant les excreta, c'est-à-dire le plus souvent dans les liquides (eau de mer ou eau douce) où avaient séjourné quelque temps les animaux en expérience; 2° dans les liquides que l'on considère comme de l'urine chez quelques Invertébrés (liquide retiré de la vessie des Crustacés décapodes et des sacs urinaires des Céphalopodes; 3° dans le sang et le liquide cavitaire; 4° dans les extraits désalbuminés par l'acide trichloracétique des organes frais (hépato-pancréas, muscle, organes génitaux, néphridies); 5° dans les organes digestifs, avant et après autolyse.

La technique chimique utilisée pour ces recherches ayant déjà été décrite (*Chimie analytique*), il nous suffira de faire connaître les principaux résultats obtenus.

I. Nature et importance relative des déchets azotés évacués dans le milieu extérieur. — Notre méthode d'analyse nous a permis de reconnaître, dans une proportion variant de 50 à 90 p. 100 suivant les animaux étudiés, la nature des excreta azotés et de caractériser deux types d'excrétion : le type *aquatique*, commun aux Invertébrés vivant dans l'eau de mer ou dans l'eau douce, et le type *terrestre*.

Voici les principales conclusions de nos recherches :

a) Les Invertébrés aquatiques excrètent beaucoup d'azote volatil, titrable au formol (ammoniaque et amines), alors que les Invertébrés terrestres en excrètent très peu. Le rapport moyen (calculé d'après nos analyses) de N (NH^3) p. 100 d'N total contenu dans les liquides renfermant les excreta est en effet le suivant :

1° Entre 50 et 80 p. 100 : Sangsue, 76,4; Seiche, 67; Crabe, 67,8; Siponcle, 50.

2° Entre 20 et 50 p. 100 : Crabe tourteau, 42,9; Etoile de mer, 39,3; Aplysie, 33,5; Poulpe, 33,3; Oursin, 28,1; Mye, 21,5.

3° Au-dessous de 20 p. 100 : Escargot, 13,7; Limace, 4,6.

b) L'excrétion d'urée est générale chez les Invertébrés; peu importante chez les Vertébrés aquatiques, elle atteint des valeurs beaucoup plus fortes chez les Invertébrés terrestres.

Voici, par ordre de grandeur, quelques chiffres donnant la valeur du rapport de N (urée) à l'N total excrété (rapport p. 100) :

Limace, 70,8; Ver de terre (à jeun), 38,1; Escargot, 22; Astérie, 11,7; Ecrevisse, 11,2; Siponcle, 9,7; Aplysie, 8,7; Oursin, 7,5; Sangsue, 5,4; Crabe, 2,9; Seiche, 1,7.

c) Chez le même animal, il est possible de saisir des variations en sens inverse dans l'excrétion de l'urée et de l'ammoniaque, qui laissent supposer que l'uréo-genèse s'effectue à partir des corps ammoniacaux (Thèse, tableau III, p. 158).

d) L'excrétion d'azote aminé est générale chez les Invertébrés, elle est en général plus forte que chez les Vertébrés, par suite, vraisemblablement, de l'insuffisance des appareils excréteurs chez les êtres inférieurs. Voici le rapport moyen de N (NH^2) à N total p. 100 dans les liquides contenant les excreta :

1° Entre 20 et 30 p. 100 : Oursin, 28; Astérie, 23,8; Araignée de mer (liquide de la vessie), 20,2.
2° Entre 15 et 20 p. 100 : Mye, 18; Siponcle, 16,6; Ver de terre, 15,8.
3° Entre 10 et 15 p. 100 : Aplysie, 13; Poulpe, 2,5; Ecrevisse, 10,1.
4° Entre 5 et 10 p. 100 : Crabe, 8,7; Seiche (urine), 7,8; Escargot, 6.
5° Entre 1 et 5 p. 100 : Sangsue, 3,2; Limace, 1,7.

e) L'excrétion d'acide urique n'apparaît importante quantitativement que pour les Invertébrés terrestres (Gastéropodes pulmonés, Insectes). L'Escargot, qui excrète moins d'urée que la Limace, excrète, par contre, plus d'acide urique que celle-ci. Les Invertébrés aquatiques, même ceux dont le foie renferme en quantité notable de l'acide urique (*Aplysia*, *Maja squinado*), excrètent très peu d'acide urique. L'excrétion est nulle pour les Vers.

f) Les liquides contenant les excreta renferment une petite quantité d'azote appartenant aux bases puriques.

Voici, pour 100 d'azote total excrété, le chiffre moyen calculé d'après nos analyses :

Echinodermes : Astérie, 6,8; Oursin, 10.
Crustacés : Maja, 3,5; Ecrevisse, 3,7; Crabe, 2,3.
Vers : Ver de terre, 9,3; Siponcle, 4,1; Sangsue, 3,6.
Lamellibranches : Mye, 5,0.
Gastéropodes : Aplysie, 9,3; Escargot, 5,8; Limace, 5,9.

II. Nature et importance relative des déchets azotés contenus dans le sang et le liquide de la cavité générale. — Cette étude était nécessaire, car, comme on sait, ce sont les liquides du milieu intérieur qui assurent directement l'épuration de l'organisme. Les mêmes dosages ont donc été effectués, après désalbumination par l'acide trichloracétique, dans le sang et le liquide cavitaire. En comparant les chiffres obtenus pour les liquides internes à ceux obtenus pour les liquides contenant les déchets azotés évacués dans le milieu extérieur, il m'a été possible d'obtenir des indications intéressantes, non seulement sur le chimisme, mais sur le mécanisme physiologique de l'excrétion.

Les déchets azotés présents dans la partie liquide (plasma) du sang et du liquide cavitaire des Invertébrés sont les mêmes que ceux qui ont été déjà signalés dans les liquides où avaient séjourné les animaux, mais leur répar-

tition par rapport à l'azote total non protéique est différente. C'est ainsi que, dans l'eau contenant les excreta, on trouve toujours plus d'ammoniaque que d'azote aminé, alors que, dans les liquides internes, l'azote aminé l'emporte de beaucoup sur l'azote ammoniacal, même chez les Invertébrés les plus inférieurs, chez les Echinodermes, par exemple, qui ne possèdent pas d'émonctoires bien différenciés. L'excrétion azotée ne consiste donc pas en un simple phénomène de diffusion ou d'osmose à travers les membranes qui séparent le milieu extérieur du milieu intérieur, il y a sélection élective. Cette sélection est d'ailleurs assez imparfaite pour les Echinodermes, ainsi qu'en témoigne l'excrétion très forte d'azote aminé (20 à 30 p. 100) (thèse, p. 167).

On peut retirer de la vessie des grands Crustacés décapodes, *chez la Maja Squinado* en particulier, un liquide que l'on considère comme un liquide d'excrétion. L'étude comparée de la répartition de l'azote non protéique dans ce liquide et dans le sang de l'Araignée de mer m'a permis de conclure, en me basant sur le fait que le rapport p. 100 des déchets est très voisin dans les deux liquides, que les glandes antennaires des Crustacés décapodes fonctionnent comme un appareil de dialyse et non comme un véritable rein. Il n'en est pas de même pour les corps fungiformes des Céphalopodes qui sont capables d'excréter électivement, avec concentration, les corps ammoniacaux. C'est ainsi que l'on trouve de l'ammoniaque en quantité abondante dans l'urine de la Seiche (92 milligrammes pour 100 cc.), alors que le sang en contient très peu (2,8 mg. p. 100 cc.).

Cuénot, à qui l'on doit de nombreuses et belles recherches sur l'excrétion des Invertébrés, a insisté sur l'importance de la phagocytose éliminatrice. Les amibocytes des liquides internes captent des déchets insolubles, les transportent aux organes d'excrétion, ou les éliminent directement en quittant l'organisme.

Je n'ai pu constater la fixation des déchets azotés par les amibocytes des Astéries, mais j'ai observé chez le Siponcle un processus d'excrétion tout à fait curieux. On sait depuis longtemps que le sang de ce Ver, qui vit enfoncé dans la vase et présente pour cette raison des échanges assez difficiles, contient, en quantité abondante, des hématies pourvues d'un pigment respiratoire spécial, l'hémérythrine, qui fixe l'oxygène et le met en réserve. Mes recherches ont établi que les hématies se comportent en outre comme un rein d'accumulation pour l'urée, les hématies du Siponcle ayant une teneur en urée beaucoup plus forte que celle du plasma. Tout se passe comme si l'animal, qui est capable de résister plus longtemps à l'asphyxie grâce à l'hémérythrine, puisse aussi résister à une intoxication de nature carbonique et ammoniacale par formation d'urée et localisation de ce déchet dans les vacuoles d'excrétion des hématies. Il y a là, en outre, un exemple intéressant de formation d'urée en dehors du foie, le Siponcle ne possédant pas d'organe hépato-pancréatique.

III. Les déchets azotés présents dans les organes frais et dans les organes soumis a l'autodigestion (foie, hépato-pancréas, muscles, organes génitaux, néphridies). — Cette étude a été faite dans le but de fixer le lieu de formation des déchets azotés, et, le cas échéant, leur lieu de localisation interne. Alors que les Vertébrés sont pourvus d'organes d'excrétion très actifs, les Invertébrés sont en quelque sorte des insuffisants de l'excrétion, par suite de l'organisation primitive de leurs émonctoires. Aussi bien, les organes excréteurs sont-ils nombreux chez les Invertébrés. D'après Cuénot, on peut distinguer trois types :

1° Le rein ouvert à l'extérieur (néphridies, diverses cellules du foie, tubes de Malpighi des Insectes);

2° Le rein d'accumulation (cœur branchial du Poulpe, cellules à urates des Insectes);

3° Le rein à déversement intérieur (choralogènes péritonéaux des Oligochètes, organes intrabranchiaux des Crustacés décapodes, cellules péricardiales des Insectes).

J'ai pu mettre en évidence, chez beaucoup d'Invertébrés, une surcharge en déchets azotés des organes digestifs, en particulier de l'hépato-pancréas, par rapport aux autres organes. Les organes digestifs paraissent être le lieu principal de la formation de l'ammoniaque et de l'acide urique, car, d'une part, à l'état frais, ils contiennent ces déchets en plus grande quantité que les autres organes et que, d'autre part, après autodigestion en présence d'antiseptique, ces mêmes déchets se forment en quantité notable. J'ai confirmé les observations intéressantes de Sulima sur la forte teneur en acide urique du foie de l'Aplysie et de l'Araignée de mer. Enfin, l'étude comparée de la teneur en azote purique dans les organes, avant et après autolyse, m'a montré l'importance de la néoformation autolytique de bases puriques dans l'hépato-pancréas, ce qui laisse supposer que ces bases se forment en partie au cours des processus digestifs. Il existe un parallélisme assez net entre l'activité protéolytique et l'activité nucléoprotéolytique.

La part du muscle dans la formation des déchets azotés n'a pu être précisée. A vrai dire, le muscle frais contient en petite quantité de l'ammoniaque et de l'urée, mais on ne peut admettre l'origine musculaire de ces corps, qui, très diffusibles, semblent être seulement le témoin de l'ammoniémie et de l'urémie. Le muscle résiste beaucoup à l'autodigestion : l'ammoniogénèse autolytique est très faible, l'uréogénèse et l'uricogénèse sont nulles.

L'étude des organes d'excrétion (néphridies, corps fungiformes des Céphalopodes, organes de bojanus des Gastéropodes) m'a enfin permis de vérifier certaines données histo-physiologiques relatives à l'accumulation de corps de nature purique dans ces organes.

En résumé, l'hépato-pancréas des Invertébrés, qui joue un rôle de premier

plan comme organe d'assimilation des matières azotées (mise en réserve, élaboration), joue aussi le rôle principal comme organe de désassimilation. Il existe un parallélisme très net entre l'intensité de la protéolyse, de la nucléoprotéolyse et de la formation des déchets. Chez les Invertébrés dépourvus d'organe hépato-pancréatique (Oursin, Sangsue, Siponcle, Aphrodite), l'intestin moyen supplée l'hépato-pancréas.

IV. Les mécanismes chimiques de formation des déchets azotés :

a) *Ammoniogénèse.* — Les processus chimiques capables de libérer de l'ammoniaque et des bases azotées volatiles sont nombreux.

L'ammoniaque peut provenir de la décomposition de l'urée par hydrolyse sous l'action d'une diastase, l'uréase. Cette hypothèse doit être rejetée, car j'ai constaté que l'urée contenue dans les organes soumis à l'autodigestion ne disparaît pas au cours de l'autolyse.

La formation d'ammoniaque par désamidation à partir des acides amidés (asparagine, glutamine) ne semble pas devoir être retenue, car l'asparagine fait défaut chez les Invertébrés (Clémenti).

Deux processus interviennent, dont l'un est accessoire, la désamination des aminopurines, et dont l'autre est fondamental, la désamination des acides aminés. Ces corps, en effet, sont présents en quantité importante dans tous les organes et sont libérés au cours de l'autodigestion.

b) *Uréogénèse.* — La première question qui s'est posée peut être ainsi formulée : l'urée provient-elle de la décomposition de l'arginine et dans quelle mesure ? La formation d'urée au cours de l'autolyse des organes s'étant montrée nulle ou très faible (sauf pour le foie de la Seiche), il s'ensuit que le dédoublement de l'arginine en ornithine et urée, sous l'action de l'arginase, ne joue aucun rôle dans la formation de l'urée chez les Invertébrés, sauf de très rares exceptions. L'urée provient vraisemblablement de la transformation des corps ammoniacaux, transformation à peine indiquée pour les Invertébrés aquatiques, mais très marquée pour certains Invertébrés terrestres (Limace).

Cette transformation s'effectue-t-elle par oxydation ou par déshydratation ? Aucune réponse n'a pu être donnée à cette deuxième question, qui nécessite des recherches spéciales. Toutefois, le fait qu'il n'existe chez les Invertébrés aucun rapport entre l'intensité des oxydations et de l'uréogénèse n'est pas en faveur de la théorie de l'oxydation.

c) *Uricogénèse et Purinogénèse.* — Comme on sait, deux mécanismes interviennent pour la formation de l'acide urique chez les Vertébrés : 1° la formation par synthèse, à partir des corps acycliques (ammoniaque, urée, acide lactique), très développée chez les Oiseaux, qui excrètent la majeure partie de leurs déchets azotés sous forme d'acide urique; 2° la formation

par oxydation des bases puriques (xanthine, hypoxanthine) sous l'action de diastases (purine-oxydases), seules responsables de l'acide urique excrété par l'Homme.

Chez les Invertébrés, la formation par synthèse est plus importante que la formation par oxydation. L'acide urique en effet se forme souvent au cours de l'autolyse du foie et de l'hépato-pancréas en présence de toluol, c'est-à-dire à l'abri de l'air, et, d'autre part, les liquides renfermant les excreta contiennent en plus grande quantité de l'azote appartenant aux bases puriques que de l'azote de l'acide urique. Il est intéressant de signaler, à ce sujet que cette donnée s'accorde bien avec les observations des histo-physiologistes, qui ont souvent signalé l'encombrement des cellules des néphridies et des excrétophores par des granulations puriques, et avec celles de Przylecki, qui a constaté chez beaucoup d'Invertébrés l'absence de diastases oxydant les purines.

Conclusions générales.

Le grand nombre de données recueillies sur les diverses espèces m'a permis d'augmenter considérablement nos connaissances sur la nature, l'importance et l'origine des déchets azotés excrétés par les Invertébrés et aussi de tirer des conclusions importantes pour la physiologie générale de l'excrétion. Dans une très large mesure, en effet, le type de l'excrétion azotée chez les Invertébrés est lié à la plus ou moins grande facilité d'épuration des liquides du milieu intérieur. L'excrétion la plus simple, celle de déchets azotés initiaux (ammoniaque et bases puriques), s'observe chez les Invertébrés aquatiques, animaux dont l'excrétion est facilitée par les conditions de vie, tandis que l'excrétion des Invertébrés terrestres se rapproche beaucoup de celle des Vertébrés. Cette donnée générale apporte une contribution importante à l'aspect biochimique de l'adaptation; elle est entièrement d'accord avec la loi de J. Needham (de Cambridge), qui, après avoir étudié les modifications de l'excrétion azotée au cours du développement embryonnaire, a conclu que « the main nitrogenous excretory product of an animal depends on the conditions under which its embryos live, ammonia and urea being associated with aquatic pre-natal life and uric acid associated with terrestrial pre-natal life » (*Protein metabolism and organic evolution, Science Progress*, n° 92, avril 1929, p. 647).

SECTION III

ARTICLES DIDACTIQUES — REVUES

4. Les acides aminés, leur rôle dans l'organisme (*Biologie médicale*, t. VIII, 1911, p. 47-75).

Ce travail documentaire et critique comprend les chapitres suivants :

I. — Introduction chimique : Les acides aminés; structure chimique; méthodes de dosage; peptides et albumines.

II. — Utilisation et transformation des amino-acides dans l'organisme : *a*) Valeur nutritive des amino-acides; *b*) Amino-acidolyse; *c*) Mécanisme chimique de l'amino-acidolyse.

III. — Métabolisme normal et pathologique des amino-acides : *a*) Source exogène et endogène des amino-acides; *b*) Amino-acides et désassimilation azotée (amino-acides d'origine endogène et amino-acides d'origine exogène); *c*) Rôle des amino-acides dans la réparation et l'édification des tissus; *d*) Autres modes d'utilisation des amino-acides dans l'organisme; *e*) Présence dans l'urine d'amino-acides et de leurs dérivés.

Cette revue, qui avait pour but d'attirer l'attention sur le rôle physiologique des acides aminés, a eu aussi l'avantage de faire naître des travaux; c'est ainsi que l'on peut lire, dans l'avant-propos de la thèse du docteur Bith, élève du Professeur M. Labbé, les lignes suivantes : « C'est la lecture de la revue générale de Delaunay sur les acides aminés, parue en février 1911 dans la *Biologie médicale*, qui nous a montré tout l'intérêt du métabolisme des acides aminés dans l'organisme et l'utilité qu'il y aurait à les étudier chez l'Homme. » (*L'Amino-acidurie*, thèse méd. Paris, 1913. A. Maloine.)

5. L'élimination urinaire de l'azote (Revue. *Biologie Médicale*, t. VIII, p. 363-384, 1911).

Cette étude précise l'intérêt clinique de l'étude de la répartition des matériaux azotés dans l'urine humaine.

J'ai discuté, en particulier, la valeur du rapport azoturique (rapport de l'azote urée à l'azote total de l'urine) et montré que ce rapport n'a pas de signification exacte par lui-même, qu'il indique seulement un trouble dans les échanges azotés, trouble dont il est nécessaire de préciser la nature par l'étude quantitative des autres éléments azotés de l'urine (ammoniaque, acide aminé, créatinine, etc.).

J'ai discuté ensuite le rapport entre l'acidose et l'ammoniurie, dans le jeûne et dans le diabète, et conclu qu'il n'y a pas de relation forcée entre la formation des corps acétoniques et l'impuissance de l'organisme pour l'utilisation du glucose.

On trouvera, en outre, dans cette revue, un essai de classification physio-pathologique des amino-aciduries.

Me basant sur mes recherches, j'ai reconnu à l'hyperamino-acidurie trois causes principales : 1° l'hyperalbuminolyse tissulaire; 2° l'insuffisance de la fonction amino-acidolytique du foie; 3° l'insuffisance de l'apport d'oxygène aux tissus. Cette classification a été adoptée par divers auteurs, en particulier par le docteur Bith.

48. L'ammoniaque (*Biologie médicale*, t. XVIII, n°s 9 et 10, 1928).

L'ammoniaque joue dans la nature un rôle capital. Elle est à la fois le point de départ et le point d'arrivée du cycle des matières azotées à travers les êtres vivants. La part qu'elle prend dans le tourbillon vital est comparable à celle que prend l'acide carbonique.

Persuadé que la Biologie est une et indivisible et qu'on ne peut saisir dans toute sa complexité un problème biochimique que si l'on ne borne pas son horizon, j'ai étudié le rôle de l'ammoniaque dans la nutrition de tous les êtres vivants : végétaux, microrganismes, et animaux. En comparant les processus mis en œuvre, j'ai pu en tirer des conclusions qui montrent bien l'intérêt de ces études comparatives.

En médecine, la question de l'ammoniaque est à l'ordre du jour, et en voie de revision. La présence de l'ammoniaque dans le sang a été l'objet de vives discussions; le rein a été doté d'une nouvelle fonction, celle de sécréter de l'ammoniaque, en vue du maintien de l'équilibre acide-base. Théories anciennes et théories nouvelles ont été examinées avec soin, du point de vue de la physiologie générale et comparée.

Voici les têtes de chapitres de cette revue :

1° L'ammoniaque aliment.

2° L'ammoniaque déchet, l'excrétion ammoniacale dans la série animale.

3° Toxicité de l'ammoniaque. Les mécanismes de défense contre l'intoxication ammoniacale.

4° L'ammoniogénèse : *a*) Mécanismes chimiques; *b*) Ammoniogénèse et microrganismes; *c*) Ammoniogénèse et autolyse; *d*) La formation d'ammoniaque *in vivo*.

5° L'ammoniémie.

6° L'ammoniurie (rapports avec l'acidose et l'alcalose).

Cette revue a été traduite en polonais et publiée en 1929. (*Biologja Lekarska-Slycken-Luty*, t. VIII, n° 1.)

L'EQUILIBRE ACIDE-BASE

40. Le symbole pH (*Clinique et laboratoire*, 20 décembre 1925).

39. Les applications biologiques et physio-pathologiques du symbole pH (*Journal de médecine de Bordeaux*, n° 17, 10 septembre 1925, p. 723-731, et *Revista Medico-Chirurgica do Brasil*, n° 11, nov. 1925).

51 et 52. La réserve alcaline (*Biologie médicale* [à l'impression]).

Ces études sont à la fois d'ordre documentaire et d'ordre critique; elles ont eu pour but principal de faire connaître l'importance du symbole pH et de la réserve alcaline au point de vue physio-pathologique; elles m'ont, en outre, donné l'occasion de discuter le rôle du foie dans le maintien de l'équilibre acide-base, rôle qui a été souvent méconnu ou mal interprété.

Le maintien de l'équilibre acido-basique du sang dépend de mécanismes régulateurs que j'ai divisés en deux groupes : 1° le système régulateur intrinsèque; 2° le système régulateur extrinsèque. La régulation intrinsèque s'effectue par le système des tampons du sang; elle est bien connue. La régulation extrinsèque est directement sous la dépendance de trois organes fondamentaux d'alimentation et d'épuration du milieu intérieur : le poumon, le rein et le foie.

L'accord s'est fait sur les divers modes d'action régulatrice du poumon et du rein, organes qui évacuent dans le milieu extérieur les acides ou les alcalis en excès dans l'organisme, mais l'intervention régulatrice du foie reste encore discutée.

Voici la conception que j'ai admise, en me basant principalement sur mes recherches relatives à la fonction amino-acidolytique du foie : alors que le poumon et le rein représentent les organes de la *régulation externe* de la réaction du sang, en ce sens qu'ils évacuent dans le milieu extérieur les radicaux acides ou basiques en excès, le foie est l'organe principal de la *régulation interne*, de la réaction du sang, en ce sens qu'il fait subir aux corps acides ou basiques qui se forment dans l'organe lui-même ou qui lui parviennent par la voie sanguine des modifications chimiques telles que la réaction du nouveau corps formé, soit neutre ou voisine de la neutralité.

L'étude de la fonction amino-acidolytique du foie met en évidence, d'une façon nette, l'action régulatrice de neutralisation du foie. La désamination des acides aminés conduit en effet à la libération d'ammoniaque, corps basique qui est aussi transformé en urée, corps neutre, de telle sorte que

l'uréopoïèse hépatique doit être considérée non seulement comme un acte antitoxique, mais encore comme un acte de neutralisation interne. D'autre part, l'acide libéré après désamination disparaît rapidement au niveau du foie, par transformation en corps neutre (glucose) ou par combustion, opération chimique, qui représente elle aussi un acte de neutralisation interne. Lorsque le foie est insuffisant ou lorsqu'il n'a pas à sa disposition les excitants normaux de son fonctionnement (insuline en particulier), les corps acétoniques (acétone, acide diacétique, acide β-oxybutyrique) se forment en quantité telle que l'équilibre acide-base est troublé.

Il est nécessaire de faire une distinction marquée entre l'acétone, d'une part, et les acides diacétique et β-oxybutyrique, d'autre part.

L'acétone, qui prend naissance dans le foie aux dépens des acides, est un corps neutre, dont la formation représente encore un acte de neutralisation antiacide. Ce point de vue, déjà indiqué dans mon travail (n° 39), a été développé particulièrement dans ma revue, à l'impression, sur la Réserve alcaline (n°s 51 et 52).

TITRE III

HYGIÈNE

CONFÉRENCES PRATIQUES

Voici le sommaire de cet enseignement pour les étudiants de 5e année, qui a été illustré par des démonstrations et des visites.

1° Etude chimique de l'eau. — Prélèvement des échantillons. Renseignements à recueillir sur place. Examen rapide de l'eau (aspect, odeur, etc.). Détermination du degré hydrotimétrique. Dosage du chlore; intérêt de ce dosage. Dosage de la matière organique. Recherche de l'ammoniaque, des nitrites, des nitrates; signification hygiénique et biologique de ces corps.

2° Etude bactériologique et stérilisation domestique de l'eau. — Conditions de prélèvement et de transport de l'eau pour l'analyse bactériologique. Numération des germes. Colimétrie. Procédés chimiques et physiques de stérilisation de l'eau. La javellisation domestique; son contrôle.

3° Le lait. — *a*) Prélèvement, échantillonnage; *b*) Les fraudes du lait, écrémage et mouillage (densité, dosage du lactose et du beurre); *c*) Le lait sale, ses dangers, les méthodes rapides du contrôle hygiénique du lait, progrès à réaliser pour l'obtention du lait propre; *d*) bactériologie et cytologie ; *e*) Procédés de conservation et de stérilisation.

4° La fiche physiologique, les méthodes de contrôle en éducation physique. — *a*) La fiche morphologique, les indices de robusticité, les épreuves d'aptitude physique; *b*) Examen de la fonction respiratoire, ampliation thoracique, spirométrie, mesure du débit respiratoire, les variations du rythme respiratoire avec l'exercice; *c*) Examen de la fonction circulatoire, les variations du pouls en fonction de l'exercice, le critère oscillométrique de V. Pachon.

5° L'atmosphère. — *a*) L'air confiné, dosage du CO^2, son intérêt; *b*) L'intoxication lente par l'oxyde de carbone, origine de CO, méthodes de recherche; *c*) Les poussières, classification, méthodes d'examen, aéroscopie,

prophylaxie; *d*) Les microbes de l'air, expériences de Pasteur, méthodes d'analyse bactériologique.

6° Désinfection des locaux. — *a*) Action microbicide du formol, conditions pour obtenir une bonne désinfection, contrôle de la désinfection; les appareils : fumigators, formolateur Hélios, etc.; *b*) Action insecticide de l'anhydride sulfureux, la nitro-sulfuration (Cette conférence est complétée par la visite de l'usine de désinfection de la Ville).

7° Inspection des viandes. — (Conférence préparatoire de la visite à l'abattoir.) Viandes insalubres; viandes parasitées; toxi-infections par les viandes; examen des conserves.

8° Les matières usées. — *a*) Le péril fécal, les excreta animaux et les excreta humains, évacuation des excréments; *b*) Les gadoues; divers modes d'utilisation; *c*) Les eaux d'égout, épuration biologique naturelle, utilisation agricole, épuration biologique artificielle, les boues activées.

33. La valeur alimentaire des vins (*Bull. de la Soc. d'agriculture de la Gironde*, 1924).

34. Hygiène des ouvriers du vin (*Journal de médecine de Bordeaux*, n° 14, 25 juillet, et *Chimie industrielle*, n° spécial de septembre 1925).

Dans ce rapport, qui m'a été demandé à l'occasion du Congrès d'hygiène britannique qui s'est tenu à Bordeaux le 5 juin 1924, j'ai étudié les conditions de travail des ouvriers du vin, l'état général de leur santé, leur longévité moyenne, la recherche des tares et des maladies qu'ils présentent avec le plus de fréquence.

Mon enquête a montré qu'il n'existe pas chez ces ouvriers de maladie d'origine professionnelle et que leur état de santé est, en général, satisfaisant.

Le vin naturel ne joue aucun rôle appréciable dans l'étiologie de la cirrhose; les maladies contagieuses ne s'observent pas plus souvent chez les ouvriers du vin que chez les autres; les dégustateurs éprouvent certains troubles qui semblent dus à la mise en jeu, par voie réflexe psychique, de l'activité glandulaire et motrice de l'estomac. L'alcoolisme est l'exception chez les ouvriers du vin; ceux qui boivent en excès sont des prédisposés, et la profession intervient alors comme cause favorisante.

TITRE IV

PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

SECTION PREMIÈRE

RECHERCHES SUR LA CIRCULATION

L'oscillomètre du Professeur V. Pachon est devenu l'explorateur classique de la circulation artérielle chez l'Homme. Grâce à ses caractères spécifiques de grande sensibilité et de sensibilité constante, il permet non seulement la détermination exacte des valeurs de pression, mais l'étude objective de la circulation artérielle (perméabilité des artères, modalités du pouls) et du fonctionnement cardiaque.

Ces idées directrices, émises par M. le Professeur Pachon dès l'apparition de son appareil, et maintes fois répétées depuis lors dans son enseignement, ont donné naissance à de très nombreux travaux. Ma contribution à ce chapitre fondamental de la circulation chez l'Homme comprend plusieurs notes et mémoires.

15. La courbe oscillométrique. Son étude analytique (*Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, 28 octobre 1917).

Pour établir la courbe oscillométrique ou graphique d'amplitude des oscillations, il suffit d'observer à chaque manœuvre du séparateur quelques oscillations, de repérer sur le cadran gradué les deux points extrêmes de la course de l'aiguille, et de déterminer la valeur de l'amplitude, en prenant pour unité la division du cadran. Les chiffres obtenus seront dictés à un assistant, afin d'éviter toute perte de temps; on notera en même temps les chiffres de pression lus au manomètre. L'exploration terminée, le graphique d'amplitude oscillatoire est facile à établir. Sur un papier quadrillé au centimètre, on trace les coordonnées rectangulaires OX et OY encadrant un réseau de lignes qui leur sont parallèles. La pression se compte en centimètres de mercure sur la ligne des abscisses à partir du O. Sur la ligne des ordonnées Oy, on inscrit, en partant du O, des valeurs progressivement croissantes, correspondant à 1, 2, 3, 4, 5, 6, etc., divisions du cadran. J'ai pris pour base une même valeur linéaire pour le centimètre de mercure, et

la demi-division du cadran (0,5). Sur le papier ainsi préparé, on inscrit les chiffres notés au cours de l'exploration, comme on a coutume de le faire pour la courbe thermométrique, c'est-à-dire en élevant pour chaque pression une ordonnée de longueur égale à l'amplitude de l'oscillation, ou mieux en fixant par un point l'extrémité de cette ordonnée. Les points ainsi fixés sont ensuite réunis par une ligne droite, la courbe doit être lue de droite à gauche.

L'étude comparée d'un grand nombre de courbes oscillométriques, prises au poignet, m'a permis tout d'abord d'établir que, pour des valeurs égales de pression, de Mn et de Mx, les courbes peuvent être de forme différente, ce qui montre que la forme de la courbe est intéressante par elle-

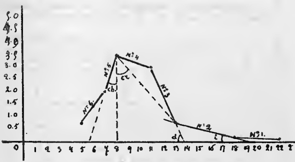


Fig. 3. — Courbe oscillométrique du poignet (courbe schéma).

même. Elle m'a permis en outre de fixer quelques lignes et angles, dont il est aisé de prendre connaissance par la courbe schéma (fig. 3).

La ligne n° 1 n'est pas constante, elle réunit des oscillations de très faible amplitude et d'amplitude sensiblement égale.

La ligne 2, faiblement oblique, ascendante, par rapport à la ligne des abscisses, comprend une série d'oscillations de petite amplitude, qui croissent progressivement, mais faiblement. C'est la ligne des *oscillations de l'infundibulum ou supramaximales* (V. Pachon).

La ligne n° 3 se rapproche de la verticale, elle réunit les oscillations régulièrement et fortement croissantes.

La ligne n° 4 ou des grandes oscillations se rapproche de l'horizontale, elle peut être très accusée (courbe à plateau) ou à peine indiquée (courbe en clocher).

La ligne n° 5 est obtenue en réunissant la plus grande oscillation au

cours de l'exploration (indice oscillométrique du Prof. Pachon) à l'oscillation plus faible qui lui fait immédiatement suite.

La ligne n° 6 réunit les oscillations nettement décroissantes. Je l'avais appelée « ligne des inframinimales », mais cette appellation est inexacte, les recherches de MM. Pachon et Fabre ayant fixé la Mn à l'extrémité de la ligne 6. Ces lignes, prolongées jusqu'à la ligne des abscisses, déterminent les angles suivants : angle infundibulaire (i), angle de décollement (d), angle oscillatoire total.

Le point d'intersection des lignes 2 et 3 fixe exactement la position de la maxima.

19. Courbe oscillométrique et détermination de la pression artérielle maxima (*Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, n° 22, 24 nov. 1928).

Une des conclusions du précédent travail, à savoir que la courbe oscillométrique rend facile la détermination de la pression maxima, fixée avec exactitude par le point d'intersection de la ligne des oscillations supramaximales (ligne 2) et de la ligne des oscillations les plus croissantes (ligne 3), n'a pas été trouvée exacte par M. Barré (*Soc. méd. des hôpitaux*, 26 avril 1918).

A l'examen de 50 graphiques (24 pris au bras, 25 au poignet, 1 à la cheville), M. Barré a constaté que sur 14 seulement il était possible de fixer nettement le point indiqué par M. H. Delaunay, sur 16 on pouvait hésiter entre plusieurs points, et sur 20 autres toute détermination ainsi faite semblait impossible. Il ajoute que la détermination de Mx par le procédé d'intersection donne une erreur régulière de 1 degré, (1 cm. Hg.) sur la détermination habituelle de Mx pour la détermination de la première oscillation nettement différenciée; il estime enfin, après avoir comparé les chiffres de Mx obtenus à l'aide de la courbe aux chiffres de Mx, obtenus par la méthode de Riva-Rocci, que le point d'intersection indicateur de Mx est un « guide souvent trompeur ».

J'ai examiné et réfuté les critiques de M. Barré. Lorsqu'on observe toutes les recommandations bien connues en sphygmomanométrie, c'est-à-dire lorsqu'on évite la réaction émotive, lorsque le membre exploré est mis au repos complet et lorsqu'on applique correctement le brassard, le nombre des courbes atypiques est considérablement moindre que celui indiqué par M. Barré. Dans le cas où la courbe prise au poignet est d'amplitude trop faible pour fixer Mx (état de choc, de collapsus, de vaso-constriction périphérique intense), il suffit de changer le lieu d'exploration, d'établir la courbe du bras, pour obtenir une courbe permettant d'obtenir aisément la détermination de Mx. Enfin, dans les cas, assez rares d'ailleurs, où le procédé de la courbe conduit à hésiter entre deux points d'intersection, il suffit

de rétablir la courbe dans la forme normale, c'est-à-dire de prolonger jusqu'à leur intersection la ligne des premières oscillations les plus croissantes, avec celle des très faibles oscillations, sans tenir compte de la ligne intermédiaire des oscillations moyennes, ainsi que cela a été fait sur la courbe

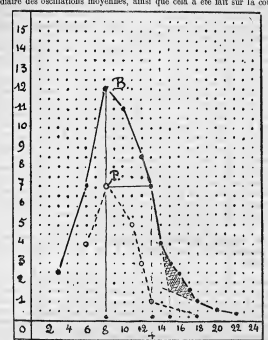


Fig. 4. — B (trait plein), courbe du Bras. — P (en pointillé), courbe du Poignet. — +, Mx auscultatoire. — La zone des oscillations intermédiaires (Bras) a été hachurée

suivante du bras (B) (en trait plein), sur laquelle la zone des oscillations intermédiaires a été hachurée (fig. 4).

En outre, ayant noté au cours de l'exploration oscillométrique faite au bras les Mx auscultatoire et palpatoire (fig. 4), j'ai pu établir les rapports que présentent entre elles les diverses Mx, et j'ai été conduit à admettre que :

1° Le point d'intersection de la ligne des oscillations supra-maximales et de la ligne des oscillations intermédiaires (à 18 cm. Hg) correspond au moment où le sang commence à pénétrer sous le brassard.

2° Le point d'intersection de la ligne des supramaximales et de la ligne des oscillations les plus croissantes (à 15 cm. Hg) correspond à la vraie Mx oscillométrique, c'est-à-dire au moment à partir duquel le sang commence à franchir le brassard à chaque systole.

3° La Mx auscultatoire (à 13 cm. Hg) indique le moment où l'ondée sanguine qui franchit le brassard à chaque systole est plus importante et animée d'une certaine force vive.

4° La Mx palpatoire (à 12 cm. Hg) donne la même indication. Elle est inférieure à la Mx auscultatoire, non point parce que, suivant l'opinion de M. Laubry (*Soc. méd. des hôpit.*, 1914), le procédé palpatoire est moins délicat que la méthode auditive, mais parce que, au cours de son trajet (du pli du coude au poignet), l'ondée est amortie par l'élasticité artérielle.

M. Barré, ayant comparé à la Mx palpatoire les Mx obtenues par le procédé d'intersection sur des courbes prises indifféremment au poignet, au bras ou à la cheville, s'est placé dans de si mauvaises conditions, que ses conclusions relatives à l'exactitude de la Mx de Riva Rocci ne peuvent être prises en considération. Enfin, contrairement à l'opinion de cet auteur, le procédé d'intersection est parfaitement d'accord avec le principe oscillométrique et donne pratiquement des valeurs de Mx souvent inférieures à celles obtenues par le procédé de la première oscillation différenciée.

21. Le graphique oscillométrique Poignet-Bras : rapports normaux et pathologiques des deux courbes (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, p. 623, 1919).

Chez le sujet normal, l'amplitude de l'indice oscillométrique varie suivant que l'exploration porte sur l'extrémité ou sur la racine des membres. D'après J. Heitz (*Arch. des maladies du cœur*, janvier 1916), les chiffres obtenus pour les extrémités sont inférieurs de moitié aux deux tiers. L'étude comparée de nombreuses courbes oscillométriques, prises comparativement au poignet et au bras, m'a permis de montrer l'intérêt physio-pathologique de cette double exploration, qui donne des renseignements sur l'état de la tonicité et de l'élasticité des artères (fig. 5).

A l'état normal, la courbe du poignet, régulièrement incluse dans celle du bras, est sa réduction symétrique assez exacte. La surface oscillométrique de la zone des oscillations croissantes n'atteint pour le poignet que le tiers ou le quart de celle du bras (fig. 5. Courbes 1 et 2).

L'état de la tonicité artérielle périphérique a une influence marquée sur le rapport des deux courbes; dans les états de vasodilatation, la courbe du

poignet s'amplifie bien plus que celle du bras, de telle sorte que les courbes se rapprochent sensiblement. Dans les maladies graves avec hyperthermie (grippe, intoxication par l'ypérite) l'amplitude de la courbe du poignet peut devenir égale à celle du bras, il y a convergence, égalisation des sur-

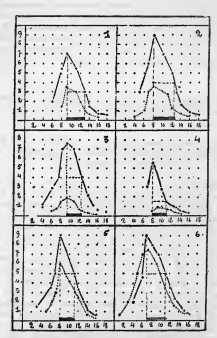


FIG. 5. — Courbes Poignet-Bras (Poignet en pointillé et Bras en trait plein. — N°s 1 et 2 : courbes normales; n°s 3 et 4 : courbes de vaso-constriction; n°s 5 et 6 : courbes de vaso-dilatation.

faces, avec ou sans décalage à gauche de la courbe du poignet (courbes 5 et 6).

Au contraire, la vasoconstriction périphérique diminuant plus fortement le calibre de la radiale que celui de l'humérale, la courbe du poignet devient

en quelque sorte trop petite par rapport à celle du bras (courbes 3 et 4). Cette divergence des courbes s'observe fréquemment en pathologie (maladie de Raynaud, états algides, anémie, etc.).

La diminution de l'élasticité des artères périphériques peut aussi modifier le rapport des deux courbes; elle a souvent pour conséquence le décalage des courbes, la courbe du poignet se rapprochant de la courbe du bras dans la zone des oscillations croissantes. Enfin, l'augmentation de la masse sanguine par absorption de liquides, qui ne produit aucune modification sensible de l'amplitude des courbes et de leurs rapports chez l'adulte sain, augmente nettement l'amplitude des deux courbes chez les brightiques et les scléreux.

20. La zone auscultatoire des oscillations croissantes. Etude physio-pathologique de sa surface et de son rapport (*C. R. Soc. biol.*, t. LXXXII, p. 470, 1919).

22. Recherches physio-pathologiques sur la circulation. Etude de la zone des oscillations croissantes perceptibles à l'auscultation (*Journal de médecine de Bordeaux*, 25 juillet 1919).

Chez l'homme le travail d'évacuation du ventricule gauche (ondée sanguine et force vive de cette ondée) est difficile à évaluer. Les valeurs de pression de Mn et de Mx et de leur rapport ne fournissent à ce point de vue que des renseignements insuffisants. L'étude de la zone des oscillations croissantes perceptibles à l'auscultation donne des renseignements précis.

La technique utilisée est simple. Le brassard de l'oscillomètre (brassard simple) est fixé au bras, le sphygmophone de Laubry est placé au pli du coude, sur le trajet de l'humérale. Au cours de l'exploration, conduite de la manière habituelle, on note l'amplitude des oscillations, ainsi que le moment exact du premier bruit auscultatoire (Mx auscultatoire). On établit ensuite le graphique oscillométrique. Pour délimiter la zone auscultatoire des oscillations croissantes, il suffit de mener sur la courbe, à partir de la ligne des abscisses, deux ordonnées, l'une correspondant à la Mx auscultatoire et l'autre à l'indice oscillométrique. Une ligne horizontale est tracée du point d'intersection de la première ordonnée, avec la courbe jusqu'à l'indice.

Le principe de la méthode est basé sur le fait que le premier bruit auscultatoire se manifeste toujours dans les mêmes conditions, lorsqu'une petite quantité de sang sous pression traverse le brassard à chaque systole. En posant d'une part, comme toujours sensiblement égale à elle-même, la valeur dynamique de cette petite ondée nécessaire et suffisante pour donner naissance au premier bruit auscultatoire, et, d'autre part, en la faisant égale à zéro, il s'ensuit que l'on ne tient compte que de la plus-value des

oscillations à partir de la Mx auscultatoire. Or, précisément, cette plus-value est directement en rapport avec l'augmentation du débit systolique du sang à travers le brassard, au cours de la décompression.

La surface (S) de la zone est facile à mesurer, la zone ayant approximativement la forme d'un triangle rectangle. Il est intéressant en outre d'établir le rapport (R) entre la hauteur et la base de ce triangle.

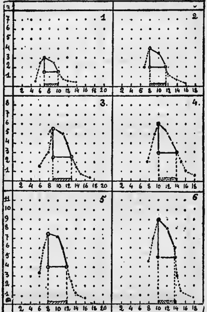


FIG. 6. — Courbes oscillométriques du Bras, sur lesquelles la zone des oscillations croissantes perceptibles à l'auscultation a été limitée par des traits pleins. — Courbes normales : de l'enfant (n° 1), de la jeune fille (n° 2), de l'adulte (nos 3, 4, 5 et 6).

Au point de vue physiologique, les valeurs normales de S varient suivant l'âge, le sexe (fig. 6).

Chez l'enfant (6 à 10 ans) S oscille entre 3 et 6, chez la femme (15 à 20 ans) entre 6 et 10, chez l'homme adulte, la valeur moyenne de S est de 12 environ, avec des variations allant de 8 à 20 environ. De plus fortes

valeurs physiologiques de S s'observent dans les états de vaso-dilatation périphérique (nitrite d'amyle) ou d'excitation cardiaque (émotion).

Au point de vue pathologique, les variations de S sont bien plus considérables.

La surface peut être considérablement réduite, elle est inférieure à 2

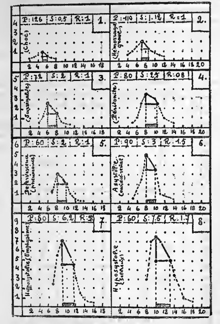


Fig. 7. — Courbes oscillométriques du Bras sur lesquelles la zone ausculatoire des oscillations croissantes a été limitée par des traits pleins. Réduction de la surface de cette zone dans diverses maladies.

dans les états graves de choc, de collapsus; elle est comprise entre 2 et 4 dans l'asystolie et la plupart des états infectieux s'accompagnant d'une forte vaso-dilatation abdominale (dysenterie, péritonite, intoxication alimentaire, etc.), entre 4 et 8 dans l'hyposystolie, l'asthénie cardiaque, la débilité circulatoire constitutionnelle (fig. 7).

Inversement, lorsque le travail d'évacuation ventriculaire est exagéré, la surface de la zone des oscillations croissantes perceptibles à l'auscultation est augmentée, supérieure à 25 et peut atteindre 80 (fig. 8).

Il en est ainsi dans l'insuffisance aortique, et dans tous les cas d'hypertension de Mn lorsque le cœur reste suffisant (néphrite, artério-sclérose).

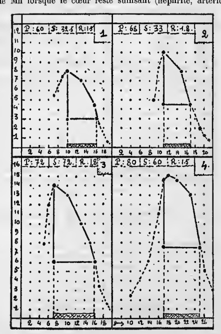


Fig. 8. — Courbes oscillométriques du Bras, sur lesquelles la zone auscultatoire des oscillations croissantes a été limitée par des traits pleins. — Augmentation de surface de cette zone; courbes n°s 1 et 4 : néphrite avec hypertension; n° 2 : artériosclérose; n° 3 : insuffisance aortique.

L'étude de la forme des oscillations croissantes perceptibles à l'auscultation donne, en outre, des indications intéressantes sur les modalités du travail cardiaque. A l'état normal, il existe un rapport (R) relativement

fixe entre la base et la hauteur du triangle, ce rapport est d'environ 1,5 pour l'adulte. Lorsqu'il s'abaisse vers 1 ou au-dessous, la courbe est tendue, aplatie; lorsqu'il s'élève vers 2 ou au-dessus, la courbe est élancée, en clocher (fig. 9).

De l'ensemble de mes observations, j'ai pu conclure que toutes les causes

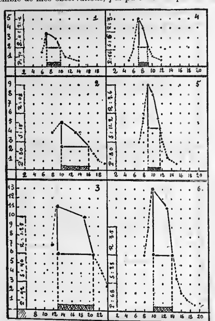


FIG. 9. — Courbes oscillométriques du Bras, sur lesquelles la zone auscultatoire des oscillations a été marquée en traits pleins. Anomalies de forme. — Courbes en clocher, 4, 5 et 6. Courbes aplaties, 1, 2 et 3.

qui favorisent l'écoulement du sang dans les artères (brusquerie et force de la contraction ventriculaire, diminution des résistances, vaso-dilatation, hypoviscosité du sang) tendent à élever le rapport, alors qu'inversement, celles qui retardent la progression du sang (contraction ventriculaire de force insuffisante, augmentation des résistances périphériques) diminuent

le rapport. J'ai insisté particulièrement sur le fait que, chez les hypertendus, la diminution du rapport *traduit l'insuffisance cardiaque avant la diminution de la pression variable.* Le bien-fondé et l'importance de cette donnée clinique ont été reconnus exacts par M. de Meyer (*Congrès français de médecine, Strasbourg*, 1921).

24. **L'exploration oscillométrique de la circulation; le graphique oscillo-auscultatoire Poignet-Bras** (*La Médecine*, septembre 1920, n° 12).

25. **Quelques données cliniques de l'oscillométrie** (*La Vie médicale*, 1920).

Dans ces deux articles, j'ai donné une vue d'ensemble des recherches précédentes et précisé certains points. J'ai montré particulièrement qu'il n'existe pas un rapport constant entre la zone totale des oscillations croissantes (Z.T.) et la zone des oscillations croissantes perceptibles à l'auscultation (Z.A.). La surface de la Z.A. tend à se rapprocher de la Z.T. dans l'hypersystolie (cœur du soldat, émotion, excitation maniaque). Inversement, dans l'hyposystolie, lorsque le sang circule dans les artères avec moins de force, la surface de la Z.A. diminue non seulement en valeur absolue, mais par rapport à la Z.T. On s'explique ainsi pourquoi il n'existe pas une relation fixe entre la Mx oscillométrique et la Mx Roca Rocci, fait depuis longtemps signalé par les auteurs.

23. **L'anachrotisme des oscillations supramaximales** (*Gaz. hebd. des Soc. méd. de Bordeaux*, n° 20, 24 août 1919).

Il s'agit d'un caractère particulier des oscillations supramaximales, se manifestant à la phase systolique, ou de propulsion de l'aiguille de l'oscillomètre. Ce signe peut être observé lorsque l'exploration est pratiquée au poignet, mais il est plus fréquent et plus net lorsque l'exploration est faite au bras avec le brassard simple. A l'état normal, l'aiguille atteint rapidement et régulièrement le sommet de sa course; lorsque l'oscillation est anachrote, la propulsion de l'aiguille est hésitante, saccadée, en zig-zag, elle paraît s'effectuer en deux temps comme si la contraction ventriculaire était dédoublée.

L'anachrotisme des oscillations supramaximales s'observe le plus souvent chez les hypertendus et semble traduire la lenteur et la difficulté de l'évacuation du ventricule gauche, mais il suffit que le ventricule soit fatigué pour que l'anachrotisme puisse apparaître sans hypertension. La bradycardie favorise la manifestation de ce signe oscillométrique, alors que la tachycardie le fait disparaître.

Me basant sur le fait que l'anachrotisme disparaît presque toujours au

cours de la décompression et ne s'observe nettement que dans la zone des oscillations supramaximales, j'ai rejeté, après discussion, la théorie centrale de l'anachrotisme, suivant laquelle la systole ventriculaire serait dédoublée. Si cette théorie était exacte en effet, l'anachrotisme devrait exister pour toute la zone des oscillations croissantes.

Voici l'explication qui m'a paru la plus satisfaisante :

Lorsque la contre-pression pneumatique est supérieure à Mx, les parois de l'artère comprimée restent accolées; à chaque systole, le sang vient buter contre le bord supérieur du brassard et reflue vers le cœur. Une nouvelle onde pulsatile rétrograde ou centripète se forme, qui, normalement, est amortie par l'élasticité artérielle.

Lorsque l'évacuation ventriculaire est lente et pénible et lorsque, d'autre part, l'élasticité artérielle est diminuée, cette onde rétrograde, d'origine périphérique, insuffisamment amortie par l'élasticité, se heurte à l'onde d'origine cardiaque, due à la prolongation de l'évacuation ventriculaire, qui semble renforcée à sa période terminale. Du choc des deux ondes *résulte* le temps d'arrêt, la propulsion en deux temps de l'aiguille oscillométrique.

Deux conditions seraient donc nécessaires et suffisantes pour produire l'anachrotisme : 1° la lenteur et la difficulté d'évacuation du ventricule; 2° la diminution de l'élasticité artérielle.

En fait, ce signe est rare chez les adolescents; il est fréquent vers la cinquantaine. Je l'ai très souvent observé chez des territoriaux âgés et fatigués et je le considère comme un signal d'alarme d'insuffisance cardio-artérielle.

SECTION II

ÉTUDES SUR LE CHOC TRAUMATIQUE, L'HYPOTHERMIE ET L'ALGIDITÉ

18. Du mécanisme des troubles circulatoires dans le choc. Essai physiopathologique (*Lyon chirurgical*, t. XV, p. 293-326, 1918).

L'importance fondamentale des troubles de la circulation dans le choc traumatique a été démontrée depuis longtemps en France. Dans la thèse de de Montel (Paris 1907-1908), ainsi que dans son enseignement (Bordeaux, 1912-1914), M. le Professeur V. Pachon a réfuté la théorie alors classique, suivant laquelle l'état de choc a pour cause une inhibition des échanges, et soutenu que le déficit circulatoire conditionne l'état de choc.

La théorie vasculaire du choc de V. Pachon a été reconnue exacte. Pendant la guerre, le symptôme le plus net et le plus constant constaté chez les blessés en état de choc a été l'hypotension artérielle. La question s'est

donc posée de savoir comment s'établit l'hypotension et de déterminer le mécanisme des processus hypotensifs qui peuvent entrer en jeu. Ce sont précisément les questions traitées dans ce mémoire.

L'étude des troubles circulatoires présentés par les blessés choqués m'a permis, tout d'abord, de faire quelques observations intéressantes. La palpation comparée de l'artère radiale et de l'artère humérale mérite d'être faite systématiquement car elle donne des indications utiles. Le pouls radial est souvent imperceptible, alors que le pouls huméral est encore net et bien frappé. Il en est ainsi par exemple dans les états algides, c'est-à-dire dans les états s'accompagnant de vaso-constriction périphérique intense. Lorsque le pouls est imperceptible à l'humérale, l'état est alarmant. En ce qui concerne le degré critique d'hypotension, mes observations ont concordé avec celles de Porter, de Blechmann : Mn égale ou inférieure à 4, Mx égale ou inférieure à 7. Enfin, j'ai signalé l'intérêt que présente la courbe oscillométrique, prise fréquemment et comparativement au poignet et au bras, pour suivre l'évolution des troubles circulatoires.

Les mécanismes qui conduisent par voie expérimentale ou pathologique à l'hypotension artérielle sont nombreux. L'hypotension artérielle peut avoir pour origine des troubles vaso-moteurs, des troubles cardiaques, un déficit de la masse sanguine.

Le comportement du centre vaso-moteur dans les états de choc a été très discuté. Le centre est inhibé d'après Fischer, d'où vaso-dilatation généralisée avec prédominance dans le territoire splanchnique; il est épuisé d'après Crile; il est normal d'après Male, la vaso-dilatation s'expliquant par une paralysie réflexe, en particulier des nerfs splanchniques, dont dépend le tonus veineux abdominal. Suivant les cas et suivant le moment du choc, ces diverses théories peuvent expliquer l'hypotension, mais l'on ne peut accepter une de ces théories à l'exclusion des autres. Mes observations m'ont conduit à admettre que, souvent, mais pas toujours, l'hypotension artérielle post-traumatique est tardive. Elle apparaît plusieurs heures après la blessure; elle est précédée d'une période d'excitation par la douleur, le froid, l'angoisse, avec vaso-constriction généralisée (algidité traumatique). Le déficit circulatoire s'installe tardivement, par relâchement de la vaso-tonicité, le plus souvent par fatigue du centre vaso-moteur ou par inhibition (réflexe de Cyon) et, quelquefois, par insuffisance cardiaque. Une conception assez voisine de la mienne a été soutenue par Cowell.

A côté du choc toxique, de la toxémie traumatique à syndrome dépressif du Professeur Quénu, qui a pour cause première la résorption, au niveau du foyer traumatique, de substances toxiques, il y a lieu de réserver une place importante au collapsus algide.

Le choc traumatique immédiat est rare en pathologie de guerre. Il est conditionné par des phénomènes d'inhibition, mais l'inhibition ne porte

pas primitivement sur les échanges, elle porte sur le système cardio-vasculaire; il s'agit d'inhibition cardiaque, compliquée d'inhibition vaso-motrice, c'est-à-dire s'accompagnant de vaso-dilatation abdominale.

L'intoxication, la fatigue et l'intoxication du myocarde peuvent s'observer dans les états de choc, mais ces troubles cardiaques ne sont en général que secondaires. Lorsque l'hypotension artérielle est accusée et persistante, le cœur mal irrigué, mal nourri, se contractant à vide, faiblit de plus en plus. On passe insensiblement du choc à l'agonie, par auto-intoxication anémique lente.

L'accord s'est fait rapidement pendant la guerre sur l'importance des hémorragies comme facteur de choc, et sur la fréquence du « choc hémorragique » chez les blessés. J'ai précisé le rôle fondamental joué par l'hypotension artérielle, en me basant, d'une part, sur les recherches faites par les auteurs sur cette question, et, d'autre part, sur mes observations personnelles. J'ai été conduit à donner une nouvelle classification des hémorragies.

L'hémorragie est « *compensée* » lorsque, après la perte sanguine, la pression artérielle s'élève ou reste normale, ou lorsque, après une chute de quelques centimètres de mercure, elle se maintient et tend à revenir d'elle-même à la normale assez rapidement. Il s'agit en général d'une hémorragie lente, ne dépassant pas un certain taux de la masse sanguine.

L'hémorragie doit être considérée comme « *non compensée* » lorsque la chute de la pression est accusée, lorsque l'hypotension persiste sans tendance à s'améliorer et, à plus forte raison, lorsqu'elle augmente dans les heures qui suivent. Il en est ainsi quand l'hémorragie est grave, soit par la quantité de sang perdu, soit par la brusquerie de l'hémorragie, soit enfin par insuffisance de la vaso-tonicité centrale.

En vue de faciliter le diagnostic différentiel des états de choc et de distinguer en particulier le choc avec vaso-dilatation abdominale du choc hémorragique, j'ai recommandé l'épreuve suivante : on demande au blessé, placé en position déclive et dont l'abdomen a été légèrement comprimé par un pansement circulaire, de respirer lentement et aussi fortement que possible, pendant quelques instants. Cette manœuvre a pour effet, lorsque l'hypotension artérielle est due à la stase veineuse abdominale, de remettre en circulation, par le mécanisme de l'aspiration thoracique, le sang stagnant dans l'abdomen et de relever ainsi la pression artérielle. Dans le cas de choc hémorragique, l'épreuve est négative. L'évolution de la courbe oscillométrique poignet-bras et les modifications du pouls avant et après l'épreuve permettent d'obtenir des renseignements intéressants.

Après avoir discuté les divers mécanismes possibles d'hypotension applicables au choc, j'ai donné un schéma général de ces mécanismes qui montre bien la complexité de la question et la nécessité de faire appel à la physio-

logie, c'est-à-dire d'interroger l'état des centres vaso-moteurs, du cœur et de la masse sanguine. Lorsque l'état de circulation réduite persiste depuis un certain temps, il se produit progressivement un état d'auto-intoxication anémique généralisé, intéressant principalement les centres nerveux et le cœur; l'hypotension devient irréductible et conduit à l'agonie.

Me plaçant, enfin, en face de la réalité des faits, j'ai classé ainsi qu'il suit, d'après leur moment d'apparition et leur mécanisme, les troubles circulatoires conduisant à l'état de choc.

1° *Troubles primitifs par inhibition.* — L'hypotension est précoce, elle suit immédiatement ou de très près le traumatisme. Il s'agit d'inhibition vaso-motrice, qui s'accompagne au début d'inhibition cardiaque. La réaction inhibitrice dépend de trois causes principales : *a*) de l'intensité de l'excitation; *b*) de la zone d'excitation (choc du sympathique abdominal); *c*) de l'état préalable d'hypertonie des centres. Le choc par inhibition est rare.

2° *Troubles secondaires par hyperexcitation* (*choc algide*). — L'hypotension est plus tardive, elle n'apparaît que quelques heures après la blessure. Elle est précédée d'une période d'excitation avec vaso-constriction généralisée (algidité). Les petits choqués, les pseudo-choqués, les choqués *a frigore*, sont des algides. Le collapsus algide apparaît rapidement après une hémorragie grave; il peut succéder à l'algidité traumatique sans perte importante de sang. Lorsqu'il dure, il se complique d'auto-intoxication anémique (V. thèse Castets).

3° *Troubles tardifs par intoxication* (*Choc toxique*). — L'hypotension a pour cause la toxémie, soit par le passage dans le sang de produits toxiques résorbés au niveau des tissus contus ou mal irrigués (garrot), de toxines microbiennes (gangrène gazeuse, etc.).

44. Hypothermie et algidité (*Biologie médicale*, t. XVI, n° 5, 1926, p. 193-236, et Thèse J. Castets, « L'algidité traumatique », Bordeaux, 1918-1919).

Dans son livre classique, *Physiologie médicale de la circulation du sang*, Marey a fait une très belle étude de l'algidité (de *algidus*, froid), qui m'a servi de base pour dégager le « choc algide ». La notion exacte d'algidité ayant été perdue de vue, ainsi qu'en témoigne la phrase suivante, que l'on peut lire au terme « algidité » dans le *Dictionnaire de Physiologie*, de Charles Richet (t. I, p. 263) : « Terme médical indiquant la période d'une affection morbide, pendant laquelle il y a soit une sensation de refroidissement, soit un refroidissement. Ce terme ayant une signification ambiguë, nous renvoyons à hypothermie, qui a un sens précis. »; il m'a paru utile de reprendre la question et de montrer pourquoi l'heureuse conception de Marey mérite d'être conservée en clinique.

Deux théories ont été soutenues pour expliquer l'algidité : 1° La théorie

vasculaire de Marey, suivant laquelle l'hypothermie périphérique dépend de la contraction des vaisseaux périphériques; 2° La théorie thermique, suivant laquelle l'hypothermie périphérique dépend d'un déficit de la thermogénèse. Je montre tout d'abord que ces deux théories ne s'excluent pas et qu'en présence d'un état algide, il est nécessaire d'interroger les organes de la circulation et l'état des organes qui interviennent dans la thermogénèse et la thermorégulation.

La classification physio-clinique qui m'a paru la plus satisfaisante est la suivante :

1° Algidité par vaso-constriction périphérique, sans déficit de la thermogénèse.

2° Algidité par déficit grave de la circulation générale : forte hypotension artérielle entraînant une réduction de la circulation périphérique et de la thermogénèse (collapsus avec algidité).

3° Algidité par déficit de la thermogénèse, la réduction des combustions entraînant une diminution de la circulation périphérique (hypothermogénèse avec algidité).

J'ai été ainsi conduit à étudier les facteurs de réduction de la thermogénèse, les mécanismes de ralentissement de la circulation périphérique (le balancement circulatoire, les excitants réflexes, psychiques et humoraux du centre vaso-moteur) et les causes diverses susceptibles de réduire la circulation générale (déficit de la masse sanguine, troubles cardiaques, troubles vaso-moteurs d'origine centrale et d'origine périphérique).

Les méthodes modernes d'exploration de circulation permettent de suivre avec précision l'évolution des états algides. J'ai montré l'intérêt que présente, pour le pronostic, le graphique oscillo-auscultatoire poignet-bras. Voici, par exemple, les courbes prises chez deux soldats des troupes noires, atteints de pneumonie, qui ont présenté, au moment de la défervescence, un état algide très marqué, qui a duré plusieurs jours, alors que chez M. S... l'évolution a été favorable (courbes 1, 2, 3); il n'en a pas été de même pour M. K... (courbes 4, 5, 6), qui est mort le huitième jour (fig. 10).

L'algidité et l'hypothermie représentant une sorte de carrefour pathologique, où débouchent de multiples voies, une classification de ces états est difficile. J'ai pu distinguer toutefois dans cette direction diverses formes d'algidité, qui ont été étudiées d'après les travaux récents. Ce sont : 1° les formes larvées et latentes (angiospasmodiques, frileux et refroidis); 2° les petites crises d'origine réflexe; 3° le collapsus algide des maladies infectieuses (accès palustre algide, phase algide du choléra, syndrome algide apparaissant au cours de la diphtérie, de la fièvre typhoïde, etc.); 4° le collapsus algide des intoxications (choléra stibié, intoxication par la morphine, la cocaïne, la nicotine); 5° le choc algide.

Cherchant enfin à dégager au point de vue de la physio-pathologie géné-

rale la théorie de l'algidité, qui groupe autour d'elle le plus grand nombre de faits cliniques, j'ai conclu que la conception de Marey, suivant laquelle

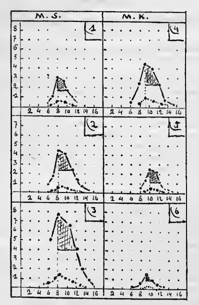


Fig. 10. — Courbes oscillométriques Poignet-Bras. Courbe du Poignet en pointillé, courbe du Bras en trait plein. La zone auscultatoire des oscillations croissantes a été hachurée · M. S., évolution favorable (Courbes 1, 2 et 3); MK, évolution défavorable (Courbes 4, 5 et 6).

l'algidité traduit un état de vaso-constriction périphérique par hypertonie du sympathique, présente l'avantage de préciser le mécanisme d'un grand nombre d'états algides que l'on rencontre en pathologie.

SECTION III

RECHERCHES SUR LES HÉMORRAGIES

46. Hémorragies (*Traité de Physiologie normale et pathologique*, t. VII, p. 167-203, 1927).

Je ne puis donner qu'un résumé de cet article dans lequel on trouvera une vue d'ensemble des travaux expérimentaux et cliniques publiés sur la question et classés suivant un plan original.

Me basant sur le fait que les effets provoqués par les pertes de sang diffèrent suivant l'intensité de la perte sanguine et suivant l'état préalable de l'individu, et considérant que la gravité des hémorragies est essentiellement fonction du déficit circulatoire, j'ai étudié d'une part les hémorragies sans gravité, bien compensées ou compensatrices, et, d'autre part, les hémorragies graves ou mortelles, péniblement ou non compensées.

a) Hémorragies bien compensées.

La résistance remarquable de l'organisme aux hémorragies modérées est bien connue; elle a permis pendant des siècles d'user et d'abuser de la saignée. L'hémorragie est, en effet, sans gravité lorsque la perte sanguine ne dépasse pas 1,5 à 2 p. 100 du poids du corps.

Il en est ainsi parce que les échanges respiratoires se maintiennent à leur taux normal, ainsi que les gaz du sang, grâce à de multiples réactions compensatrices. La compensation du déficit globulaire s'effectue par la mise en circulation d'hématies tenues en réserve dans la rate (Barcroft); la compensation du déficit de la masse sanguine s'effectue à l'aide de deux réactions qui prennent naissance simultanément et associent leurs effets pour maintenir ou rétablir l'équilibre circulaire : 1° la réaction neurovasculaire de constriction, qui assure l'adaptation du système vasculaire à la masse sanguine; 2° la résorption de lymphe interstitielle, qui intervient ensuite pour rétablir la masse sanguine. La reconstitution des éléments du sang se fait plus tardivement.

b) Hémorragies compensatrices.

L'hémorragie peut être considérée comme compensatrice lorsqu'elle améliore immédiatement la nutrition cellulaire sans la troubler tardivement par l'anémie qu'elle provoque. En clinique, la saignée déplétive a trouvé

des indications que j'ai cherché à préciser d'après Hayem, E. Bernard, etc. La saignée dépurative est plus discutable, car la reconstitution du sang nécessite de la part de l'organisme, en particulier du foie et de la moelle osseuse, un travail considérable.

c) Hémorragies graves.

1° *Données expérimentales sur la perte limite du sang.* — Chez le chien normal, l'hémorragie est bien compensée lorsque la perte sanguine est inférieure à 2 p. 100 du poids du corps; elle est mortelle lorsque la perte sanguine atteint 4,5 à 5 p. 100. Il existe donc une zone intermédiaire de gravité croissante pour laquelle la compensation devient de plus en plus lente et pénible. En outre, de nombreux facteurs peuvent intervenir pour modifier la résistance : âge, inanition, brusquerie de la perte sanguine, etc.

2° *La perte globulaire et la perte de plasma. Leur importance respective comme facteur critique des hémorragies.* — Tour à tour on a incriminé comme seul facteur, ou comme facteur principal, des accidents post-hémorragiques, soit le déficit globulaire, soit le déficit du plasma. J'ai montré qu'il y a place pour une opinion éclectique. Une perte sanguine importante prive immédiatement l'organisme d'un grand nombre d'hématies; elle réduit en outre la circulation et diminue ainsi la valeur fonctionnelle des hématies restant dans le système vasculaire. Au déficit globulaire quantitatif s'ajoute le déficit globulaire qualitatif ou fonctionnel. Le collapsus circulatoire, responsable de la diminution de la valeur fonctionnelle des hématies, est fonction, dans une large mesure, de la perte de plasma. Les bons effets de la transfusion de sérum ou de plasma ont pour cause l'amélioration de la circulation, qui permet une meilleure utilisation des hématies.

3° *Le remplacement du sang perdu.* — Lorsque l'hémorragie atteint ou dépasse 50 p. 100 de la masse sanguine, la supériorité de la transfusion du sang sur les injections d'eau salée est bien démontrée par l'expérimentation et par la clinique, mais entre l'hémorragie, fatale si la transfusion n'est pas faite, et l'hémorragie qui guérit spontanément, il y a place pour des pertes sanguines qui, à défaut de la transfusion, peuvent bénéficier de l'injection d'un sérum artificiel amélioré. Le sérum gommé rétablit bien la masse sanguine et relève la pression artérielle, mais la question de la survie définitive est encore très discutée.

4° *Les signes de gravité des hémorragies.* — Les signes cliniques (refroidissement, pâleur des téguments, pouls petit, accéléré, etc.) sont précieux, mais il est nécessaire d'y associer des données plus précises tirées de l'étude du sang, de la circulation et de la respiration. Je montre particulièrement l'importance de l'hypotension artérielle comme signal d'alarme de la gravité et l'importance du graphique oscillométrique du bras pour suivre l'évolution de l'hémorragie.

5° *Les troubles de la nutrition et les modifications physico-chimiques du sang.* — Lorsque la perte sanguine est inférieure à 2 p. 100 du poids du corps, on ne constate aucune diminution sensible des échanges respiratoires ou des gaz du sang. Il n'en est plus de même lorsque l'hémorragie dépasse ce seuil de 2 p. 100. Par suite du ralentissement de la circulation, le métabolisme diminue, et il se produit, ainsi que l'ont admis Paul Bert, Barcroft, Henderson et Haggard, une auto-intoxication de nature asphyxique. La diminution des combustions entraîne l'hypothermie; la chute de la pression artérielle au-dessous de 4 cm. Hg entraîne l'anurie.

L'étude physico-chimique de l'urine et du sang donne des renseignements intéressants sur la nature des troubles des échanges nutritifs. L'hyperglycémie, l'hyperamino-acidémie, la lipémie, les modifications du pH et de la réserve alcaline ont été étudiées.

6° *La crise cardio-vasculaire.* — Aux réactions compensatrices qui prennent naissance lors des pertes sanguines modérées (hémorragies compensées) s'en ajoutent d'autres, telles que : l'excitation anémique du centre vaso-moteur, la sécrétion d'adrénaline, l'inhibition réflexe du centre cardio-modérateur, etc.

7° *La crise respiratoire, la surventilation pulmonaire.* — La tachypnée, la dypsnée, la soif d'air des hémorragies sont bien connues; l'augmentation de la ventilation pulmonaire est en rapport avec la sévérité de la perte sanguine, d'après Henderson et Haggard. Pour expliquer la surventilation, on a indiqué plusieurs causes : le déficit de l'irrigation bulbaire, les modifications du pH sanguin et du taux de CO^2.

8° *Processus de réparation.* — La réformation de la masse sanguine est liée à la régénération des protides du plasma, régénération qui demande plusieurs jours et est assurée par le foie. La moelle osseuse forme des hématies nouvelles, mais le processus de réparation est lent; il n'est complet qu'après trois à quatre semaines lorsque la perte globulaire atteint 40 p. 100 du sang total. La leucocytose post-hémorragique et la crise hématoblastique de Hayem sont l'indice de l'effort réparateur des tissus hématopoïétiques.

d) Hémorragies mortelles.

1° *Les hémorragies non compensées.* — Le principal facteur de non-compensation est l'importance de la perte sanguine, mais d'autres facteurs entrent en jeu, car une hémorragie peut être non compensée alors qu'elle est modérée. Le seuil hémorragique mortel est très abaissé lorsque l'hémorragie se produit chez un animal ayant subi un traumatisme grave, ou intoxiqué par l'histamine, ou anesthésié par le chloroforme, le chloral (expérience personnelle, thèse Castets, p. 47). L'infection, l'anémie, pré-

disposent à la non-compensation. Dans le choc hémorragique, la non-compensation est due à la persistance et à l'irréductibilité du collapsus circulatoire. Certains auteurs ont expliqué le collapsus circulatoire par la fatigue et l'épuisement du centre vaso-moteur, alors que d'autres (en particulier Cannon) ont invoqué l'exémie, c'est-à-dire la fuite de plasma dans les espaces lacunaires, par dilatation des capillaires et augmentation de leur perméabilité.

2° *La mort par hémorragie.* — Les troubles respiratoires, les convulsions observées dans les hémorragies foudroyantes s'expliquent par l'anémie des centres nerveux bulbo-encéphaliques, mais en même temps, le déficit de la circulation coronaire peut entraîner l'arrêt ou la mise en fibrillation du cœur.

17. Sérum de Locke gommé en injection intraveineuse dans le traitement de l'hypotension des hémorragies graves et du choc. Bases physiologiques et expérimentales. Résultats cliniques (*Lyon chirurgical*, t. XV, 1918, p. 211-229, et thèse Destelle, Bordeaux, 1922-1923).

Les hémorragies graves ont été pendant la guerre une des causes les plus importantes de l'état de choc et la question du remplacement du sang perdu s'est posée avec beaucoup de force. En 1916, à l'époque où j'ai commencé l'étude de cette question, la transfusion du sang n'avait été réalisée que très rarement, par suite des difficultés techniques, et les blessés recevaient seulement des injections intraveineuses, plus ou moins massives, de solutions salines (eau salée physiologique, solution de Locke). Ce n'est que plus tard, à la suite des belles recherches des professeurs Hédon et Jeanbreau, que la transfusion de sang, devenue plus facile grâce à l'emploi du citrate de sodium, a été faite plus régulièrement. On s'est vite aperçu que les solutions salines ont le grave défaut de ne relever que temporairement la pression artérielle lorsque la perte sanguine est abondante. Me basant sur les expériences de Morawitz, qui avait constaté que l'on peut maintenir en vie des animaux ayant subi de fortes saignées répétées en leur injectant les hématies soustraites, mises en suspension dans la solution de Locke, *contenant 3 p. 100 de gomme arabique*, je me suis demandé si l'addition de gomme au liquide de Locke ne serait pas capable de remédier à l'insuffisance des solutions salines. Mes recherches étaient déjà avancées, lorsque j'ai pris connaissance d'un travail de l'éminent physiologiste anglais W.-M. Bayliss, qui, partant d'un autre point de vue que le mien, avait déjà préconisé, dans le même but, l'addition de gomme à la solution salée.

Dans mon mémoire, j'ai mis en évidence tout d'abord, du point de vue physiologique, l'importance de la perte des protéines du plasma comme

facteur d'hypotension, et montré que la gomme arabique, ajoutée aux solutions salines, peut remplacer, temporairement, les séroprotéines absentes, et permettre d'attendre leur reformation par le foie, reformation qui demande un certain temps.

Les recherches expérimentales que j'ai faites, assez peu nombreuses vu les circonstances, m'ont toutefois permis de me rendre compte que, chez le Lapin fortement saigné, les injections de sérum de Locke gommé, faites à doses modérées, sont très bien supportées et possèdent une puissante action de réanimation. Chez le Chien ayant subi une forte hémorragie, l'étude comparée des effets sur la pression artérielle de l'injection du liquide de Locke sans gomme, et du liquide de Locke additionné de gomme arabique (3 g. p. 100 cc.) m'a donné des résultats analogues à ceux de Bayliss, qui avait déjà montré que la solution salée gommée rétablit bien la masse sanguine et relève définitivement la pression artérielle, alors que les solutions minérales ne provoquent qu'une hausse temporaire. Des observations cliniques, au nombre de trois, prises chez des blessés en état de choc, ont été rapportées. Les modifications de la pression ont été suivies à l'aide de la courbe oscillométrique. Depuis lors, de nombreux travaux ont été publiés, dont on trouvera l'exposé dans la thèse de mon élève E. Destelle (1922-1923).

50. Sur la transfusion des globules rouges hétérogènes après les hémorragies graves, en collaboration avec A. Orly (*C. R. Soc. Biol.*, t. CI, p. 373, et thèse A. Orly, Bordeaux, 1928-1929).

Pour ceux qui se préoccupent de trouver un liquide physiologique artificiel capable de remplacer le sang perdu, les recherches récentes de Youré-vitch et Teleguina sont intéressantes, en ce sens qu'elles ouvrent une voie nouvelle. D'après ces auteurs, en effet (*Journ. de Physiologie et de Pathologie générale*, 1925, t. XXIII), les accidents constatés chez un animal qui a subi une forte hémorragie et auquel on a transfusé du sang total d'une espèce étrangère ont pour cause principale la toxicité du plasma étranger. C'est ainsi que le Lapin saigné à blanc ne survit pas après transfusion de sang total de Mouton, alors qu'il est restauré par transfusion d'hématies de Mouton isolées par centrifugation, bien lavées et mises en suspension dans une solution saline. Malgré la destruction assez rapide des hématies transfusées, dont l'hémoglobinurie est le témoin, celles-ci vivent cependant assez longtemps pour parer aux accidents asphyxiques mortels qui suivent immédiatement la perte sanguine. Pour que l'expérience réussisse, il est nécessaire que le plasma du récepteur n'exerce *in vitro* aucune action agglutinante ou hémolysante sur les hématies étrangères injectées.

L'intérêt de ces recherches nous a engagé à faire des expériences du même genre sur le Chien, dont le plasma possède, comme on sait, des propriétés hémolytiques plus marquées que celles des autres mammifères.

Avec le Docteur A. Orly, nous avons transfusé des hématies de bovidés, car des recherches *in vitro* nous ont montré qu'elles résistent mieux à l'action globulicide du plasma de Chien que celles des autres mammifères. Les hématies, isolées par centrifugation et bien lavées, ont été mises en suspension dans un sérum artificiel salé et glucosé. Les Chiens, à jeun et chloralosés, ont été saignés lentement (en une heure environ), et la saignée a été arrêtée lorsque la quantité de sang retirée correspondait à 70 p. 100 environ de la masse sanguine totale, calculée comme un treizième du poids du corps. La transfusion a été faite lentement, comme la saignée. La quantité d'hématies étrangères injectées a atteint un tiers seulement environ des hématies retirées.

Dans ces conditions, sur quatre chiens opérés, deux ont survécu grâce à la transfusion, et se sont rétablis rapidement. Ils ont pu être alimentés avec du lait le lendemain de l'opération. La destruction globulaire a commencé aussitôt après la transfusion, car à la fin de celle-ci le plasma était déjà teinté en rouge. L'hémoglobinurie est elle aussi très précoce. Assez légère au début, elle devient intense dix à vingt heures après la transfusion, puis décroît progressivement et disparaît vers la quarantième heure. On ne retrouve dans l'urine qu'un tiers environ de l'hémoglobine injectée, ce qui démontre qu'une grande partie de celle-ci est retenue et utilisée par l'organisme. L'hémoglobinurie s'accompagne d'hypo-ammoniurie, qui semble traduire un état passager d'alcalose.

A cette phase succède une autre phase, caractérisée par une diarrhée profuse et par de l'hyperammoniurie; mais ces troubles disparaissent assez vite, en cinq ou six jours, de telle sorte que l'animal revient à son état initial une semaine environ après l'opération, à l'exception d'une légère anémie, très bien supportée.

Dans ces conditions, on peut se demander s'il ne serait pas possible d'améliorer les sérums minéraux par addition d'hémoglobine à dose convenable, l'hémoglobine provenant de préférence d'hématies d'un animal de la même espèce.

Pendant la période critique post-hémorragique, il est probable en effet que l'hémoglobine qui passe peu à peu dans le plasma, au fur et à mesure de la destruction des hématies étrangères, joue un rôle analogue à celui des protides du plasma, ou encore de la gomme acacia ajoutée aux solutions minérales. Il est possible, en outre, qu'elle prenne part au transit de l'oxygène et de l'acide carbonique, mais c'est là une question que je me bornerai à poser.

SECTION IV

PUBLICATIONS DIVERSES

38. *Le vomissement* (Revue *Biologie médicale*, t. XV, p. 253-289, 1925).

Cette revue a été faite dans le but de faire connaître les travaux récents et de mieux orienter le penser clinique vers le penser physiologique. On y trouvera un essai de classification physio-pathologique des vomissements, classification plus complète que celle qui est actuellement en usage, et que je crois plus conforme aux données de l'expérimentation et de la clinique.

J'ai étudié, tout d'abord, les actes mécaniques du vomissement dont la connaissance est fondamentale, et montré toute la complexité coordonnée de cet acte neuromusculaire, qui comporte certaines actions d'arrêt s'associant dans un ordre harmonieux à des actions dynamiques. La discussion sur l'existence et la localisation des centres nerveux du vomissement est encore ouverte, mais les recherches récentes de Hatcher et Weiss ont montré que la localisation dans une région voisine de celle déjà décrite par Thumas, dans l'aile grise du bulbe, au niveau des noyaux sensitifs du pneumogastrique, peut être admise, car la destruction de ces noyaux rend le vomissement impossible.

Estimant qu'il ne doit pas exister de différence fondamentale entre les diverses modalités d'excitation des centres nerveux, en général, et les modalités des centres d'excitation du vomissement, j'ai pour guide la division généralement admise, c'est-à-dire la mise en action : 1° par voie réflexe; 2° par association avec d'autres centres; 3° par mode automatique, et donné un schéma, dans lequel j'ai réservé une place au vomissement mixte, par action double, réflexe et humorale.

L'analyse expérimentale du vomissement donnant des précisions que ne peut fournir l'étude clinique, sur l'origine périphérique ou centrale des impulsions vomitives, un chapitre a été réservé à l'étude du mécanisme du vomissement réflexe et du vomissement central. J'ai insisté sur l'importance des impulsions vomitives, qui prennent naissance dans les régions innervées par le vago-sympathique (irritation des organes digestifs, action vomitive des substances agissant sur la sensibilité cardiaque, etc.) et essayé, d'après les recherches d'Hatcher et Weiss, de dissocier la part du vague et celle du sympathique comme voie de conduction centripète des impulsions. Les substances capables de provoquer le vomissement par action directe sur le centre (en application locale après mise à nu du bulbe) sont nombreuses (apomorphine, histamine, choline, nicotine, adrénaline), mais il ne semble pas qu'en pratique leur concentration dans le sang puisse être suffisante pour déclancher le vomissement sans intervention d'action périphérique.

Le dernier chapitre traite du mécanisme de quelques vomissements pathologiques. On distingue habituellement en clinique deux catégories de vomissement, les vomissements nerveux et les vomissements toxiques. Cette classification est insuffisante. Le qualificatif « toxique » a été attribué avec une trop grande extension. Il y a lieu, d'une part, de réserver le terme « toxique » à la catégorie des vomissements qui ont pour cause principale la présence dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien d'une substance chimique définie, et, d'autre part, de classer provisoirement sous la désignation de vomissement humoral tous les vomissements qui paraissent avoir pour cause, soit un trouble de l'équilibre colloïdal du sang et des cellules, soit un trouble de la circulation des liquides interstitiels au niveau du bulbe.

D'après ces données physio-pathologiques, j'ai cherché à pénétrer le mécanisme des vomissements observés en clinique ou chez l'Homme sain, dans certaines conditions. Le vomissement peut avoir pour cause l'arrivée brusque dans le milieu interne, par voie entérale ou parentérale, de substances étrangères, d'où l'étude du rapport des vomissements avec le choc anaphylactique, avec la présence de toxines en circulation, avec les intoxications alimentaires et avec l'anesthésie.

Mais le vomissement peut se produire en dehors de toute cause extérieure; et la question s'est posée de connaître comment et par quels mécanismes les variations physico-chimiques des liquides du milieu intérieur (sang et liquide céphalo-rachidien) provoquent le vomissement.

Le centre vomitif, comme les autres centres bulbaires, est sensible à toute variation brusque dans la composition physico-chimique des liquides internes, ce qui m'a conduit à étudier les rapports du vomissement avec les gaz du sang, avec les états d'acidose, les états d'urémie et les troubles mécaniques de la circulation bulbaire.

J'ai cherché enfin à dégager, au point de vue de la physio-pathologie générale, l'élément basal commun à tous les vomissements. Le vomissement est quelque chose de plus qu'un acte réflexe de défense, qu'un signe d'irritation nerveuse ou d'intoxication, il doit être considéré comme la signature d'une crise aiguë d'hypervagotonie et comme le signal d'alarme d'un état de déséquilibre vago-sympathique. Mais si cette conception présente le grand avantage de grouper ensemble des faits très disparates, elle ne se suffit pas à elle-même. Pour donner au vomissement toute sa signification, il faut remonter à la cause, et souvent aux causes premières, que j'ai essayé de classer logiquement, d'après les données de la Physiologie.

THESES INSPIREES ET DIRIGEES.

1911-1912. — A. Bernis. Répartition de l'azote urinaire dans quelques dermatoses. Thèse de doctorat en médecine, n° 10, Bordeaux (Médaille de bronze).

1918-1919. — J. Castets. L'Algidité traumatique, son rôle dans la pathogénie du choc. Thèse de doctorat en médecine, n° 94, Bordeaux.

1921-1922. — J. Brel. Contribution expérimentale à l'étude de l'action de l'adrénaline sur les échanges azotés. Thèse de doctorat en médecine, n° 74, Bordeaux (Médaille de bronze).

1922-1923. — E. Destelle. Le sérum gommé. Son emploi dans le traitement des hémorragies graves. Thèse de doctorat en médecine, n° 27, Bordeaux

1928-1929. — A. Orly. Recherches expérimentales sur la transfusion des globules rouges hétérogènes après les hémorragies graves. Thèse de doctorat en médecine, n° 66, Bordeaux (Médaille d'argent).

1929-1930. — Mlle R. Pipat. Contribution à l'étude de l'ammoniurie et de l'amino-acidurie chez le Lapin. Thèse de pharmacie, n° 199, Bordeaux.

TABLE DES MATIÈRES

Les numéros correspondent à ceux de l'index chronologique ; ils précèdent, en outre, l'exposé analytique des notes et mémoires

15.815. — Bordeaux, Imprimerie Cadoret, 3, place Saint Christoly. — 1930.